

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
Programa de Pós-Graduação em Psicologia – Mestrado
Linha de Pesquisa: Avaliação e Reabilitação Neuropsicológica

INGRID FONSECA MAICH

Avaliação da flexibilidade cognitiva em adultos com HIV

Curitiba
2012

INGRID FONSECA MAICH

Avaliação da flexibilidade cognitiva em adultos com HIV

Dissertação apresentada por Ingrid Fonseca Maich à Banca de Defesa como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Psicologia junto ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia-Mestrado da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof^a. Dra. Ana Paula Almeida de Pereira.

Co-orientador: Prof. Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

**Curitiba
2012**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e pela inspiração.

Aos meus pais Elisabeth e Élbio pelo incentivo constante e pelo carinho sempre presente.

Ao meu amor Clayton pela compreensão e palavras de apoio e carinho e por me mostrar a real felicidade.

Ao meu irmão Helbert pelo seu carinho, encorajamento e auxílio técnico.

À Prof^a. Dra. Ana Paula Pereira pela orientação acadêmica e para a vida, pelas conversas, conselhos, amizade e compreensão.

Ao Dr. Sérgio Monteiro de Almeida pelo aprendizado, e pela oportunidade de trabalhar neste projeto.

À Vivian Cruz, pela companhia na caminhada destes dois anos de estudo e trabalho, compartilhando as conquistas e as angústias.

Aos mestrandos Paulo Grande, Carina Ono e Davi Sidnei, pela ajuda direta ou indireta através de nossas conversas.

Ao mestre Vitor Paese pela amizade e momentos de reflexão, tão necessários.

À Dra. Cléa Ribeiro, ao Dr. Francisco Barbosa e à Indianara Rotta, pela disponibilidade em ajudar.

Aos funcionários do Centro de Psicologia Aplicada pela paciência e eficiência.

A todos que trabalham e trabalharam na pesquisa, pela busca do conhecimento em prol do outro.

Aos participantes da pesquisa que são a razão de todo o meu trabalho.

“Algo só é impossível
até que alguém duvide
e acabe provando o contrário.”

Albert Einstein

RESUMO

Além de agir no sistema imunológico, o HIV também age no sistema nervoso central (SNC) (McArthur, 1987). Esta ação causa alterações neurológicas e cognitivas que podem variar entre um dano específico ou generalizado dependendo do estágio da infecção. (Dubé, Benton, Cruess, & Evans, 2005; Kalil, Avarenga, Almeida, & Moraes de Sá, 2009). O objetivo desta pesquisa foi investigar o desempenho de adultos com sorologia positiva para HIV em provas de flexibilidade cognitiva através dos testes Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (TWCC) e Teste de Categorias (TC). A amostra foi composta por 103 sujeitos divididos em dois grupos, sendo um deles de pessoas com sorologia positiva para HIV (grupo experimental) e o segundo, um grupo com sorologia negativa para HIV (grupo controle), pareados por idade, sexo e escolaridade. O grupo experimental foi composto por 57 pacientes, 52,4% de homens e 47,6% de mulheres, com uma idade média de 42,11 anos ($DP = 8,60$), e uma escolaridade média de 9,35 anos ($DP = 4,19$). O grupo controle foi composto por 46 sujeitos destes 46% de participantes do sexo feminino, e 54% do sexo masculino, uma de idade média de 42,22 anos ($DP=10,94$), e uma escolaridade média de 9,33 anos ($DP= 4,24$) e que apresentaram o diagnóstico negativo de para HIV. Encontrou-se uma diferença significativa entre os dois grupos no desempenho no escore do TC ($U=-2,670$; $p=0,08$), e no número de categorias completadas ($U=-2,22$; $p=0,02$). O grupo experimental foi dividido de acordo com o subtipo de HIV B e C. Foram encontradas diferenças significativas entre o desempenho dos grupos no número de categorias completadas no TWCC ($U=-2,872$, $p=0,004$). Os resultados das análises dos resultados deste estudo sugerem que sujeitos com HIV apresentam, um desempenho significativamente inferior em provas de funções executivas, mais especificamente, de flexibilidade cognitiva.

Palavras Chaves: Funções Executivas, Teste Wisconsin de Classificação de Cartas, Teste de Categorias, HIV, Avaliação Neuropsicológica.

Abstract

In addition to acting on the immune system, HIV also acts on the central nervous system (CNS) (McArthur, 1987). This action causes neurological and cognitive damage can range from a specific or general depending on the stage of infection. (Dubé, Benton, Cruess, & Evans, 2005; Kalil, Avarenga, Almeida, & Morais de Sá, 2009). The goal of this research was to investigate the performance of HIV positive adult's in in Wisconsin Card Sorting Test (WCST) and the Category Test (CT). The sampling was composed by 103 people divided into two groups, being one of them composed by HIV positive individuals (group 1) and the other by negative HIV (group 2). Both groups were similar by age, gender and educational level. The first group (positive HIV) was composed by 57 patients, 52,4% men and 47,6% women with average age of 42,11 years old (SD=8,60) and educational level of 9,35 studied years (SD=4,19). The group 2 (non-HIV) was formed by 46 people being 46% female and 54% male, average age of 42,22 year old (SD=10,94) and educational level of 9,33 studied years (SD=4,24). It was found a significant difference between both group on the CT results ($U = -2,670$; $p = 0,08$) and on the number of completed categories ($U = -2,22$; $p = 0,02$). The experimental group was divided in accordance with the HIV subtype B and C. There were significant differences in performance among the groups in the number of categories completed in the WCST ($U = -2.872$, $p = 0.004$). The conclusion of the analysis showed HIV positive individuals achieved a significant lower performance on executive function test, more specifically, the cognitive flexibility

Key words: executive function, Wisconsin Card Sorting Test, Category Test, HIV, neuropsychological evaluation.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 – Critérios de Classificação da HAND.....08

Quadro 2 - Distúrbios executivos e comportamentais relacionados com
as três subdivisões do córtex pré-frontal 27

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características Demográficas da Amostra do estudo	39
Tabela 2 - Descrição demográfica dos subtipos B e C	40
Tabela 3 - Comparação do desempenho dos grupos nos testes TC, TWCC e no AVD.....	50
Tabela 4 - Média do score T dos grupos nos testes TWCC e TC.....	50
Tabela 5 -Correlações entre CD4 e CV e os testes e o AVD	51
Tabela 6 - Comparação entre os testes e as AVDs em função CD4.....	52
Tabela 7 - Desempenhos dos subgrupos nos testes TC, TWCC e no AVD.....	53

SUMÁRIO

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO EXECUTIVA, FLEXIBILIDADE COGNITIVA , EM ADULTOS PORTADORES DE HIV.....	1
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA.....	13
3.2 FUNÇÕES EXECUTIVAS	19
3.2.1 História do estudo das FE	20
3.2.2 Teorias das funções executivas	22
3.2.3 Lobo frontal e as funções executivas	25
3.2.4 Atividades da Vida Diária e Funções Executivas	28
3.2.5 Avaliação das funções executivas	29
3.2.6 Teste Winconsin de Classificação de Cartas	33
3.2.7 Teste de Categorias	34
3.3 AS FUNÇÕES EXECUTIVAS NO GRUPO DE PESSOAS PORTADORAS DE HIV	35
4 MÉTODO.....	38
4.1 PARTICIPANTES	38
4.1.2 Critérios de inclusão	40
4.1.3 Critérios de Exclusão	40
4.2 INSTRUMENTOS	41
4.2.1 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (TWCC).	41
4.2.2 Teste de Categorias (TC)	44
4.2.3 Questionário de Atividades da Vida Diária	45
4.3 PROCEDIMENTOS.....	46
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
5 RESULTADOS	49
5.1 INVESTIGAÇÃO DO DESEMPENHO DO GRUPO DE PESSOAS COM HIV EM PROVAS DE FE E NO QUESTIONÁRIO AVD.....	49
5.2 ANÁLISE RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES AS PROVAS DE FE E O QUESTIONÁRIO AVD	50
5.3 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS SUBTIPO B E C AS PROVAS DE FE E O QUESTIONÁRIO AVD.....	52
6 DISCUSSÃO	54
6.1 O DESEMPENHO DE ADULTOS HIV + EM PROVAS DE FUNÇÕES EXECUTIVAS	54
6.2 DESEMPENHO DOS SUJEITOS SEPARADOS POR SUBTIPO B E C DE HIV	58
6.3 RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES DE HIV E DESEMPENHO NOS TESTES DE FE.....	58
6.4 RELAÇÃO DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA E A INFECÇÃO PELO HIV	60
7 CONCLUSÕES	62
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
ANEXOS	72
ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR.....	73

ANEXO 2- CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)	74
ANEXO 3 -TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO	76
PROCEDIMENTOS	77
ANEXO 4- QUESTIONÁRIO DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA	79
ANEXO – 5.....	83

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO EXECUTIVA, FLEXIBILIDADE COGNITIVA , EM ADULTOS PORTADORES DE HIV

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (do inglês de Acquired Immunodeficiency Syndrome) caracteriza-se como uma das doenças infecciosas que mais mata no mundo atualmente, e tem como seu agente causador o vírus da imunodeficiência humana (HIV) (sigla em inglês para Human Immunodeficiency Virus), (Barré-Sinoussi; Chermann; Rey; Nugeyre; Chamaret; Gruest; Dauguet; Axler-Blin; Vézinet-Brun; Rouzioux; Rozenbaum; Montagnier, 2003). Desde seu primeiro relato, nos EUA, em 1981, a AIDS se propagou pelo mundo rapidamente, atingindo os 5 continentes. É considerada uma epidemia mundial, que gera uma imunodeficiência grave, inúmeras infecções oportunistas, neoplasias e pode levar a morte (UNIAIDS, 2009).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 34 milhões de pessoas estão infectadas. Entre a população de adultos de 15 a 49 anos, a prevalência é de 0,6% da população mundial (United Nations Joint Programme on HIV/AIDS: UNAIDS, 2010). Em 2008, estima-se que 2,7 milhões de pessoas foram infectadas e 2 milhões morreram em decorrência da AIDS (Ellis, Langford, Masliah, Grant, Heaton, Wong, Smith, Letendre, & McCutchan, 2008). Aproximadamente 18.000 pessoas são infectadas diariamente no mundo pelo HIV. Do total de infectados cerca de 95% estão concentrados nos países em desenvolvimento, principalmente da África onde estima-se que 10% da população total está contaminada. Na África Subsaariana cerca de 22,5 milhões de pessoas estão infectadas pelo HIV (UNAIDS, 2010). De acordo com Melo, Bruni e Ferreira (2006), na África subsaariana, a AIDS é a principal causa de mortes, e desde sua disseminação, a expectativa de vida nesta região passou de 62 para 47 anos.

A América Latina é a terceira região que mais apresenta casos de infecção por HIV e AIDS, sendo o Brasil o país com maior número de casos (UNAIDS, 2010). No Brasil, desde a notificação do primeiro caso de AIDS em 1982 até dezembro de 2009, foram contabilizados cerca de 500 mil casos da doença, e neste mesmo período, cerca de 205 mil pessoas morreram. Na região sul, para o mesmo período, o número de casos foi de 95.127.

No Paraná, 25.115 casos de AIDS foram notificados nesse período (Ministério da Saúde, 2010; UNAIDS, 2010).

Atualmente, estima-se que cerca de 730 mil brasileiros vivem com HIV, sendo 710 mil adultos, o que gera uma prevalência de 0,6% da população brasileira entre 15 e 49 anos (OMS, 2009). Dentro do grupo de brasileiros adultos, ressalta que a prevalência de mulheres infectadas é de 0,42% e de homens 0,82%. De acordo com parâmetros internacionalmente adotados, o Brasil apresenta uma epidemia concentrada principalmente na região sudeste e norte (UNAIDS, 2010).

A taxa de mortalidade por ano no Brasil em decorrência da AIDS tem se mostrado estável nos últimos anos, atingindo cerca de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes. A prevalência de 0,6% também se encontra estabilizada desde o ano de 1999 (OMS, 2009; UNAIDS, 2008). Em 2009, estima-se entre 17.000 e 69.000 o número de novos infectados pelo vírus, gerando uma incidência de menos de 0,10 % da população. Cerca de 30 mil novos casos de AIDS são identificados a cada ano no Brasil, com números crescentes entre mulheres e pessoas com mais de 50 anos. Observa-se uma redução de novos casos de AIDS por transmissão vertical entre crianças em quase 50% nos últimos anos no Brasil (UNAIDS, 2010).

A taxa de incidência vem decrescendo na população masculina. Apesar da tendência à estabilidade, a epidemia de HIV afeta de maneira diferenciada as diversas regiões do país, avançando para o interior, entre as mulheres, os heterossexuais e a população de menor renda e nível educacional (UNAIDS, 2009). Dados mostram que algumas populações continuam com maior vulnerabilidade à infecção pelo HIV tanto no Brasil como no mundo todo, por apresentarem comportamentos de risco, como usar drogas injetáveis e fazer sexo com vários parceiros sem preservativos (UNAIDS, 2010).

Sobre a evolução da epidemia, Melo, Bruni, e cols., (2006) destacam três grandes fases: uma fase inicial, cuja infecção atingia principalmente homens homossexuais com alto nível de escolaridade; a segunda fase abrange a transmissão por usuários de drogas injetáveis, caracterizando um aumento entre a população mais jovem e heterossexual, e a terceira e

atual fase do aumento entre heterossexuais, principalmente mulheres e pessoas acima de 35 anos.

O HIV pode levar vários anos, entre o momento da infecção até o surgimento dos primeiros sintomas da AIDS, sendo eles: diarreia persistente, dores de cabeça, contrações abdominais, febre, falta de coordenação, náuseas, vômitos, fadiga extrema, perda de peso e câncer. A fase que antecede os sintomas da AIDS é denominada assintomática e em geral dura cerca de 8 a 10 anos após a infecção, dependendo da saúde geral do indivíduo, durante este período diz-se que a pessoa é infectada pelo HIV, mas não detentor de AIDS (Ministério da Saúde- DST-AIDS, 2009).

Com a implantação das terapias anti-retrovirais (ART), a longevidade e a qualidade de vida dos pacientes com HIV aumentou, e os óbitos em decorrência da doença diminuíram cerca de 10% nos últimos anos na escala global. Cada vez mais esta terapia vem sendo disponibilizada à população. Em 2003 a cobertura mundial era de 7% e em 2008 alcançou a marca de 42% dos pacientes que dela necessitavam (UNIAIDS, 2010).

A principal função da ART é retardar a progressão da infecção por HIV mantendo os níveis de carga viral baixos (indetectáveis), para que isso ocorra a ART age em diferentes “fases” da replicação do vírus por meio de diferentes tipos de fármacos, com o objetivo de impedi-la (Nischla, Klopkar, & Saple, 2005). Um dos tipos de fármacos utilizados são os chamados inibidores de fusão, que agem no vírus impedindo que ele se funda na membrana celular, através da interação do medicamento com a glicoproteína gp41, presente na membrana viral. O fármaco utilizado para inibir a fusão é o T-20. No caso de ocorrer a fusão, três classes de medicamentos são utilizados para inibir a ação da transcriptase reversa, não possibilitando a transcrição do RNA viral em DNA: os análogos de nucleosídeo, os análogos de nucleotídeo e os inibidores não-nucleosídeos. Para impedir que uma nova partícula de vírus se forme, são utilizados os inibidores de protease, estes interferem no último estágio de replicação viral (Cumico, Gomes, & Vellasco, 2008; Melo, Bruni, e cols., 2006).

No Brasil, com a Lei 9113/96, garantiu-se o acesso gratuito da ART para todos os pacientes que dela necessitem. O coquetel de drogas utilizado no Brasil fornece fármacos

combinados que são capazes de inibir duas etapas da replicação viral, podendo diminuir assim em até 100 vezes a velocidade de multiplicação do vírus, em comparação às monoterapias utilizadas anteriormente. Esta nova terapia é denominada de HAART (terapia anti-retroviral de alta potência), e geralmente é composta por duas classes de medicamentos, dependendo da idade e estado de saúde do paciente. Os medicamentos são separados em classes conforme a sua ação: inibidores de transcriptase reversa nucleosídeo-nucleotídeo; inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos; inibidores de protease; e inibidores da fusão (Melo, Bruni, e cols., 2006; Pereira, Machado, & Rodrigues, 2007).

Malta, Petersen, Freitas, e Bastos (2005), e Pereira, Machado, e Rodrigues (2007) destacam que após a distribuição gratuita da HAART, houve uma diminuição de 50% dos óbitos e 60% dos dias de internação pela infecção do HIV e doenças oportunistas. Em um estudo realizado por Nobre (2003), observou-se uma redução das doenças oportunistas relacionadas ao HIV nos pacientes pós-HAART internados em um hospital universitário no Brasil, assim como a significativa redução da mortalidade intra-hospitalar relacionada à AIDS. Almeida, Souza, Calvi, Ikoma, Silva, Curi, e Meira (2006) ressaltam em seu estudo um aumento parcial, porém significativo da imunidade nos pacientes que fizeram uso da HAART. Hofer, Schechter, e Harrison (2004) encontraram uma alta taxa de resposta imunológica em 82% dos pacientes que receberam a HAART.

Com a HAART, a sobrevivência de pacientes com HIV aumentou cerca de 12 vezes, passando de 5 meses após o diagnóstico da doença para 5 anos. Deste modo a infecção por HIV passou a ser entendida como uma doença crônica, com possibilidades de complicações a longo prazo, e que requer tratamento por longos períodos de tempo (Nischal, Khopkar, e cols., 2005; Pereira, Machado, e cols., 2007). Esta eficácia está diretamente relacionada à adesão dos pacientes ao tratamento.

Alguns fatores tendem a diminuir a adesão ao tratamento, sendo alguns destes: duração ao longo da vida, número de comprimidos, dificuldade do regime do tratamento devido à necessidade de controle rigoroso do horário e das doses da medicação, falta de credibilidade por parte dos pacientes, alta incidência de efeitos colaterais fortes (vômitos,

diarréia, náuseas, dores abdominais e dores de cabeça, perda de apetite, disfunções sexuais, insônia, fadiga) (Buchalla, & Cavalheiro, 2008; Malta, Petersen, Freitas, & Bastos, 2005). Colonbrini, Lopes, e Figueiredo (2006), apontam outros fatores para a não adesão ao tratamento, tais como: características próprias do indivíduo (depressão, isolamento social ou vida social ativa) e fatores relacionados à doença (a ausência de sintomas, a falta de vantagens terapêuticas imediatas e a necessidade de controle periódico), características sócio-demográficas tais como escolaridade, nível socioeconômico, raça, e condições de habitação são considerados como fatores de risco baixos, por outro lado, idade, ocupação, religião, tem demonstrado uma associação importante com a não adesão; os autores citam que a associação com o sexo é controversa, embora indivíduos do sexo masculino tendem a apresentar uma menor adesão.

O tratamento com a HAART, principalmente a longo prazo, pode levar a alterações metabólicas como a síndrome lipodistrófica do HIV, que se caracteriza pela distribuição anormal da gordura corporal (perda de gordura subcutânea da face, braços, pernas e nádegas e acúmulo da mesma no pescoço e abdômen), e alterações no metabolismo da glicose. Além disto, observa-se um aumento nos triglicerídeos e colesterol total (Almeida, Borges, Figuenbaum, Nunes, & Rossetti, 2009; Valente, & Valente, 2007).

Além de agir no sistema imunológico, o HIV também age no sistema nervoso central (SNC), sendo frequentemente encontrado no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no tecido cerebral de estruturas corticais e subcorticais do lobo frontal, substância branca e núcleos basais, em todas as fases da infecção (McArthur, 1987). Cerca de 10% dos pacientes tem queixas neurológicas como um sinal do início da AIDS, 40% apresentam problemas neurológicos no decorrer da infecção e 80% das autópsias revelam alterações no SNC (Petito, Cho, Lemann, Navia & Price, 1986). Tais dados ainda são encontrados mesmo após a *Highly Active Antiretroviral Treatment* (HAART) (Heaton, Franklin, Ellis, McCutchan, Letendre, Leblanc, Corkran, Duarte, Clifford, Woods, Collier, Marra, Morgello, Mindt, Taylor, Marcotte, Atkison, Wolfson, Gelman, McArthur, Simpson, Abramson, Gamst, Fenema-Notestine, Jernigan, Wong, & Grant, 2011).

De acordo com Giunta, Ehrhart, Obregon , Lam, Le , Jin, Fernadez, Tan, e Shytle (2011) a HAART, devido a sua ação no SNC pode levar a danos neurológicos e cognitivos. Neurotoxinas produzidas pela ação dos fármacos estão relacionadas a danos cognitivos, Os autores ressaltam que na era pré ART, os danos cognitivos mais comuns nos pacientes HIV+ abrangiam as funções de motoras, velocidade de processamento e fluência verbal. Após a introdução da ART, observam-se déficits na memória, aprendizagem e nas funções executivas. Para Xu e Ikesu (2009), devido a ação neurodegenerativa (sináptica e dendrítica), principalmente nas células do hipocampo, assim como alguns efeitos colaterais da HAART, como alterações metabólicas, aumento nos triglicerídeos, pode tornar este paciente mais susceptível a desenvolver como co-morbidade a demência de Alzheimer. Por outro lado, HAART auxilia na redução da carga viral, muitas vezes no SNC, o que a torna importante para evitar uma possível encefalopatia causada pela ação do vírus (Giunta, Ehrhart, Obregon , Lam, Le , Jin, Fernadez, Tan, & Shytle, 2011).

O HIV não infecta neurônios, uma vez que estes não apresentam o receptor CD4 (tipo de receptor presente nas células que permite a infecção da mesma pelo HIV), com isto, a infecção do SNC se dá de forma indireta. Os astrócitos, células em forma de estrela que desempenham papel de sustentação e nutrição dos neurônios, as microglias, variedade de macrófagos que atuam na defesa do SNC, e os macrófagos, que por sua vez apresentam este receptor, são as principais “portas de entrada” do vírus no SNC (Berger & Levy 1997; Brew, Pemberton, Cunningham & Law, 1997; Gendelman, Lipton & Epstein, 1998).

A infecção no SNC se dá através do mecanismo “cavalo de tróia”, no qual, macrófagos infectados atravessam a barreira hematogênica do cérebro. Uma vez infectada, as células da microglia passam a produzir neurotoxinas que levam à morte neuronal, e os astrócitos infectados acabam por morrer, prejudicando a nutrição e sustentação dos neurônios, causando também a morte dos mesmos. Tais mortes neuronais causam lesões no SNC (Berger & Levy 1997; Brew, Dunbar, Pemberton, & Kaldor, 1996).

Outro fato que influencia a ação do HIV no SNC é a baixa penetração da HAART pela presença da barreira hematogênica, que torna o SNC um reservatório de HIV e fonte de

desenvolvimento de vírus resistentes a terapia anti-retroviral (Wong, Günthard., Ellis, et al 1999).

As alterações neurológicas são diversas, e o grau da imunossupressão é o fator determinante para o grau de tais alterações, podendo variar de déficits limitados a algumas funções cognitivas, na fase assintomática do HIV, até déficits cognitivos generalizados no estágio mais avançado da doença (AIDS) (Dubé, Benton, Cruess, & Evans, 2005; Kalil, Avarenga, Almeida, & Moraes de Sá, 2009). De acordo com o curso da infecção, os déficits neurocognitivos podem abranger a atenção, aprendizagem, memória, rapidez do processamento da informação, capacidade de resolução de problemas e o desenvolvimento de sintomas sensoriais e motores (Christo, 2010).

As manifestações clínicas que estão diretamente relacionadas com o HIV são diversas: meningite viral, meningite crônica, mielopatia vascular, neurotoxoplasmose, transtorno cognitivo e motor menor e demência associada ao HIV, sendo estes três últimos os mais comuns (Berger & Levy 1997; Christo, 2010).

Em 1991, a Academia Americana de Neurologia, descreveu duas principais manifestações neurológicas da infecção pelo HIV-1, a demência associada ao HIV e o transtorno cognitivo motor menor. Em 2007, esta classificação foi alterada e uma nova manifestação foi adicionada às chamadas HAND (distúrbios neurocognitivos associados ao HIV) (Antinori, Arendt, Becker, Brew, Byrd Cherner, Clifford, Cinque, Epstein, Goodkin, Gisslen, Grant, Heaton, Joseph, Marder, Marra, McArthur, Nunn, Price, Pulliam, Robertson, Sacktor, Valcour, & Wojna, 2007). O quadro 1 apresenta a descrição dos três distúrbios:

Quadro1: Critérios de Classificação da HAND

Critérios de classificação da HAND	
<input checked="" type="checkbox"/>	Deficiência neurocognitiva assintomática associada ao HIV (DNAA)
<p>1. Deficiência adquirida no funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios de cognitivos, documentados pelo desempenho de pelo menos 1.0 DP abaixo da média para a idade-escolaridade descritos nas normas padronizadas nas avaliações neuropsicológicas. A avaliação neuropsicológica destes paciente deve abranger, as seguintes habilidades: linguagem / habilidade verbal; atenção / memória de trabalho, abstração / FE; memória (aprendizagem, evocação), velocidade de processamento, sensorio-perceptivo, habilidades motoras.</p> <p>2. O comprometimento cognitivo não afeta o funcionamento diário.</p> <p>3. O comprometimento cognitivo não preenche os critérios para delirium ou demência.</p> <p>4. Não há nenhuma evidência de outra causa preexistente para a DNAA.</p>	
Transtorno Neurocognitivo Leve associado ao HIV (TNL)	
<p>1. Deficiência adquirida no funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios de cognitivos, documentados pelo desempenho de pelo menos 1.0 DP abaixo da média para a idade-escolaridade descritos nas normas padronizadas nas avaliações neuropsicológicas. A avaliação neuropsicológica destes pacientes deve abranger, as seguintes habilidades: linguagem / habilidade verbal; atenção / memória de trabalho, abstração / FE; memória (aprendizagem, evocação), velocidade de processamento, sensorio-perceptivo, habilidades motoras.</p> <p>2. O comprometimento cognitivo afeta levemente pelo menos uma das funções a seguir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auto-avaliação da acuidade mental reduzido, ineficiência no trabalho, no lar ou no funcionamento social; • Observação de outras pessoas, próximas ao paciente, que sugerem um leve comprometimento da acuidade mental resultando em ineficiência no trabalho, no lar ou no funcionamento social; <p>3. O comprometimento cognitivo não preenche os critérios para delirium ou demência.</p> <p>4. Não há nenhuma evidência de outra causa preexistente para o TNL.</p>	
Demência associado ao HIV (DAH)	
<p>1. Deficiência adquirida acentuada no funcionamento cognitivo, envolvendo pelo menos dois domínios de habilidade. Normalmente o comprometimento ocorre em vários domínios, especialmente no aprendizado de novas informações, lentificação do processamento da informação, e atenção/concentração. O comprometimento cognitivo deverá ser verificado por testes neuropsicológicos com pelo menos dois DP abaixo da média para a idade-escolaridade descritos nas normas padronizadas nas avaliações neuropsicológicas.</p> <p>2. O comprometimento cognitivo afeta gravemente o funcionamento diário, como: ineficiência no trabalho, no lar, ou no funcionamento social.</p> <p>3. Não preenche critérios para delirium, ou se preenche, a avaliação para o diagnóstico da DAH é anterior a este sintoma.</p> <p>4. Não há nenhuma evidência de outra causa preexistente para a demência (por exemplo, outras doenças infecciosas do SNC, neoplasias do SNC, doenças neurológicas preexistentes, doença neurovascular, abuso grave de substância compatível com o transtorno.</p>	

Fonte: Antoniori, Arendt, e cols (2007)

A demência associada ao HIV é a principal causa de insuficiência cognitiva entre adultos com menos de 50 anos de idade, e é diferenciada do transtorno cognitivo e motor menor (TCMM) devido ao grau de comprometimento cognitivo, sendo que o TCMM não afeta significativamente as atividades da vida diária. Antes da HAART, a prevalência da demência chegava a 50% dos pacientes com estágio avançado de AIDS, atualmente esta incidência sofreu uma queda significativa, porém a demência continua sendo uma fonte importante de morbidade da infecção. Outro fato relevante é que com o aumento da expectativa de vida dos pacientes com HIV, mais pessoas vivem por mais tempo sofrendo a ação do vírus, mesmo que em menor escala, gerando mais indivíduos “neurologicamente vulneráveis” a demência e outros déficits cognitivos (MacArthur, Hoover, Bacellar, Miller, Cohen, Becker, Grahman, McArthur, Selnes, Jacobson, Visscher, Concha, & Saah, 1993; Christo, 2010; Clifford, 2002).

A demência associada ao HIV apresenta uma tríade clássica para diagnóstico: comprometimento motor, comportamental e cognitivo. Seu desenvolvimento pode ocorrer num período de semanas ou meses, e o quadro pode se estabilizar durante anos ou ser flutuante. Em seu estágio inicial, o paciente com demência pode ter queixas de dificuldade de concentração, apatia e lentidão mental, e nos estágios mais avançados afeta a memória e até a personalidade (Clifford, 2002).

Os sintomas cognitivos da demência por HIV são: perda de memória visuoespacial, perda de coordenação visuomotora, esquecimentos, dificuldade de concentração e atenção, lentificação do pensamento, incluindo a compreensão e o processamento do mesmo, déficit da memória verbal. A parte motora quando afetada é caracterizada por uma marcha instável, lentificação dos movimentos, fraqueza dos membros inferiores, déficits nas habilidades motoras finas (escrita) e tremores. No âmbito emocional, observa-se a apatia, aumento da irritabilidade, mania e psicose de início recente. Os sintomas comportamentais são o retardo psicomotor, como a lentidão da fala ou aumento do tempo de resposta, alterações de personalidade e afastamento das atividades sociais (Christo, & Paula, 2008).

No início do processo da demência o exame neurológico do paciente é frequentemente normal, e muitas vezes não detecta declínios leves ou moderados na cognição do paciente, nestes casos, a avaliação neuropsicológica (AN) tem se mostrado particularmente útil. A AN é importante também para ajudar no diagnóstico diferencial entre demência associada ao HIV e TCMM, e para identificar morbidades como a depressão, muito presente em pacientes HIV positivos (Christo, & Paula, 2008; Berger, & Brew, 2005; Price, & Brew, 2005). A detecção precoce de prejuízos cognitivos tem um papel importante na “reversão” da demência com o uso da HAART, o que gera uma melhora na qualidade de vida do paciente (Brew, 2004).

A avaliação neuropsicológica para um portador do HIV deve conter testes que abranjam diversos domínios cognitivos, como: atenção/concentração, rapidez no processamento da informação, raciocínio/abstração, memória/aprendizado; habilidade visuoespacial, funcionamento motor e funções executivas (FE). As FE se mostram frequentemente afetadas pela infecção e demência pelo HIV, ocasionando um declínio no funcionamento das atividades instrumentais diárias do paciente com HIV, como por exemplo, dificuldades significativas na administração da medicação, capacidade de resolução de problemas, e flexibilidade mental o que afeta diretamente sua qualidade de vida (Christo, 2010; Christo & Paula, 2008; Kalil, Avarenga, e cols., 2009).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- O objetivo geral deste trabalho é investigar o desempenho de adultos com o HIV em provas de funções executivas, mais especificamente, a flexibilidade cognitiva através dos testes TWCC e TC .

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar a performance em atividades que avaliem as FE, especificamente, flexibilidade cognitiva, em grupos de pessoas infectadas por HIV de dois subtipos (B e C) de HIVA.
- Estudar a relação entre a presença de HIV e o desempenho nas atividades da vida diária.
- Analisar a relação de biomarcadores de função imunológica (CD4) e de replicação viral (carga viral no plasma e no líquido cefalorraquidiano) do HIV e as FE, flexibilidade cognitiva e as atividades da vida diária.

Justificativa

Há grande importância em conhecer as ações do HIV no SNC e na cognição, uma vez que a qualidade de vida do paciente é afetada por estas alterações. A literatura sobre HIV e funções cognitivas é extensa, porém a maioria dos estudos é internacional, e quando se refere a funções executivas e HIV, as publicações nacionais são ainda mais escassas.

Avaliações neuropsicológicas têm possibilitado a identificação das disfunções cognitivas assim como o grau destas alterações, o que pode auxiliar na detecção do estágio da infecção (Kalil, Avarenga, Almeida, e cols., 2009; Berger, & Brew, 2005). Dentre as funções que devem ser avaliadas, destacam-se as funções executivas, que se mostram frequentemente afetadas pela infecção e demência pelo HIV (Kalil, Avarenga, e cols., 2009;

Christo & Paula, 2008; Woods, Moore, Weber, Grant, 2009; Heaton, Grant, Butters, White, Kirson, Atkinson, McCutchan, Taylor, Kelly, Ellis, Wolfson, Velin, Marcotte, Hesselink, Jernigan, Chandler, Wallace, & Abramson, 1995; Robertson, Liner, & Heaton, 2009). Uma melhor compreensão sobre o funcionamento cognitivo da pessoa após a infecção por HIV e a introdução da terapia medicamentosa pode facilitar a criação de intervenções comportamentais que auxiliam tanto na adesão ao tratamento, quanto na melhoria da qualidade de vida dessas pessoas.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Este capítulo traz uma revisão de literatura sobre temas relacionados ao objetivo desta dissertação. Assim, as características da infecção pelo HIV, diversas teorias sobre as FE, e sua avaliação serão apresentadas.

3.1 O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA

O vírus da imunodeficiência humana (HIV, sigla em inglês) é do gênero *Lentivirus* da família *Retroviridae*. O complexo *Lentivirus* abrange uma variabilidade de retrovírus que são responsáveis por doenças imunológicas e neurológicas. Estes vírus são caracterizados geneticamente pelos genes estruturais: *gag*, *pol*, *env* e uma complexidade de outros genes combinados (Gonda, Wong-Staal, Gallo, Clements, Narayan, & Gilden, 1985).

De acordo com Melo, Bruni e cols. (2006), o HIV é constituído por proteínas estruturais e funcionais e um RNA, protegidos por um envelope viral. Este envelope é composto por uma dupla camada lipídica contendo também a proteína env. A *env*, por sua vez apresenta glicoproteínas, sendo elas, gp41, transmembrana e gp120, presente na camada externa do envelope viral. Em seu interior, o HIV apresenta uma proteína viral conhecida como p17 (matriz) e o capsídeo composto pela p24. Na porção mais interior do vírus encontram-se os dois filamentos simples de RNA, a proteína p7 (nucleocapsídeo) e as enzimas transcriptase reversa (p51), protease (p11) e integrase (p31).

Estima-se que HIV se agrupem em dois tipos, o HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é o principal agente mundial de transmissão da AIDS, sendo encontrado em todo o mundo. O HIV-2, apresenta algumas diferenças quando comparado ao HIV-1, como por exemplo a evolução mais lenta do quadro clínico e menor transmissibilidade pela relação sexual e vertical (Fundação Oswaldo Cruz, 2010; Mansinho, 1999). O HIV-2 tem uma grande incidência em algumas regiões da África ocidental e central (Requejo, 2006), e já encontra-se relatos de alguns casos em outras localidades, inclusive no Brasil (Fundação Oswaldo Cruz, 2010).

O HIV-1 apresenta uma vasta variabilidade genética e antigênica, e apresenta, além dos genes estruturais, genes que codificam proteínas reguladoras e proteínas responsáveis

pela maturação e liberação do vírus. Este retrovírus, composto por duas fitas simples de RNA, sofre inúmeras mutações durante seu ciclo reprodutivo, isto ocorre uma vez que sua enzima transcriptase reversa (TR) não é capaz de corrigir os possíveis erros durante a replicação viral, gerando novas mutações e variações do vírus. A principal consequência desta variabilidade de populações virais é a capacidade do HIV-1 de responder de forma rápida e eficiente a mudanças do ambiente em que se encontram, através da seleção natural. Deste modo, o HIV-1 tende a se tornar mais resistente a medicações e aumentar sua gama de células alvo (Brew, 2001; Pinto, & Struchiner, 2006).

Diante da alta variabilidade das cepas do HIV-1, foram propostas 3 formas de organização do vírus a partir de 1992. Primeiramente as cepas foram separadas em “americanas” ou “africanas”, de acordo com o local de sua origem, mais tarde, utilizou-se uma classificação de acordo com análise genética do vírus, segundo os genes *env* ou *gag* (Brew, 2001; Loureiro, Blank, Wortmann, Rosa, & Morgado, 2002). Atualmente a classificação utilizada leva em conta a análise completa do genoma do vírus presente em diferentes partes do mundo, classificando o HIV-1 em quatro grupo distintos: M (*major* ou maior), O (*out-lier* ou divergente) e N (*no M no O* ou não M não O) (Osmanov, Pattou, Walter, Schwartander, & Esparza, 2002; Loureiro, Blank, Wortmann, Rosa, & Morgado, 2002) recentemente foi descrito o grupo P (*putative*) encontrado na República dos Caramões (Plantier, Leoz, Dickerson, Oliveira, Cordonnier, Damond, Robertson, & Simon, 2009). O grupo M é o que mais se espalhou pelo mundo, sendo o principal causador da epidemia, e é dividido em nove subtipos classificados como A, B, C, D, F, G, H, J e K, além de 16 formas recombinantes (CRF), sabe-se ainda que os sub subtipos A e F são separados em A1, A2, F1, F2 (Pinto, & Struchiner, 2006).

A análise do grupo M propiciou uma distribuição dos tipos de HIV-1 no globo, e são classificadas de acordo com a variação da sequência do gene *env*. O subtipo C do subgrupo M é o mais transmitido quando comparado aos outros subtipos do mesmo grupo, sendo responsável por cerca de 52% das infecções por HIV. O subtipo C é responsável por grande parte das infecções na África subsaariana, Índia e China. O subtipo B é o principal agente

da AIDS na Europa Ocidental, nos Estados Unidos, na Austrália, e na América Latina. No centro e norte da Ásia observa-se maior presença dos subtipos C e D. (Loureiro, Blank, e cols., 2002).

No Brasil, a prevalência dos subtipos de HIV-1 variam de acordo com a região geográfica, embora haja um número maior de casos do subtipo B (Monteiro, Ferraro, Oliveira, Goldani, Kashima, Alcantara, Morgado, & Bou-Habib, 2007; Raboni, Almeida, Rotta, Ribeiro, Rosario, Vidal, Nogueira, Riedel, Winhescki, Ferreira, & Ellis, 2010). De acordo com Soares, Oliveira, Brindeiro, Diaz, Sabino, Brigido, Pires, Morgado, Dantas, Barreira, Teixeira, Cassol e Tanuri, (2003), na região Sul e Sudeste, a subtipo B abrange 50% dos casos, o C 28% e o F 7%. No Nordeste, o subtipo B apresenta um prevalência de mais de 80% das infecções, seguido de F e recombinantes BC.

No estado do Paraná, observa-se um prevalência do subtipo B, sendo este responsável por 55% dos casos de infecção em adultos, seguido pelo subtipo C (27%), o subtipo F (10%) e os recombinantes (8%) (Raboni, Almeida, e cols., 2010).

3.1.1 Subtipos B e C

As diferenças genéticas dos subtipos do HIV-1 podem gerar uma ação diferenciada dos mesmos no organismo, como por exemplo no tropismo diferenciado para órgãos do corpo humano e a resistência aos antiretrovirais. Turner, Shahar, Katchman, Kedem, Matus, Katzir, Hassoun, Pollack, Kessner, Wainberg, & Avidor (2007) sugerem que o subtipo C apresenta uma tendência maior a adquirir uma multi-resistência maior aos medicamentos do que os outros subtipos.

Os subtipos B e C são diferentes quanto a capacidade de replicação viral, sendo que o subtipo C apresenta algumas características biológicas exclusivas e parece estar menos relacionado a danos neurológicos do que os outros subtipos (Hu, Buvé, Baggs, Van der Groen & Dondero, 1999; Ranga, Shankarappa, Siddappa, Ramakrishna, Nagendran, Mahalingan, Mahadevan, Jayasuryan, Satishchandra, Shankar, & Prasad, 2004). Outra diferença observada é que subtipos não-B, de acordo com Taylor, Sobieszczyk, McCutchan, & Hammer (2008), apresentam uma maior propensão a mutações.

A frequência maior do subtipo C na epidemia mundial pode estar relacionada com a hipótese de que este subtipo é menos virulento, propiciando uma menor progressão da infecção, maiores períodos de infecções assintomáticas e consequentemente maiores oportunidades de transmissão (Ariën, Vanham, & Arts, 2007).

3.1.2 Infecção por HIV

Uma vez que o HIV-1 é um retrovírus, este não apresenta capacidade de auto-reprodução, necessitando de uma célula hospedeira para se reproduzir. Geralmente, o que determina a infecção por HIV-1 em alguns tipos de células humanas é a interação entre o invólucro viral e os receptores da membrana celular (Requejo, 2006). As principais células alvo do HIV-1 *in vivo* nos humanos são as células imunológicas, principalmente os linfócitos T-auxiliares (principais células do sistema imunológico), macrófagos (células de alto poder de fagocitose produzidas por linfócitos T) e células dendríticas, tais células apresentam em sua membrana o receptor CD4 além de co-receptores de quimiocina (Requejo, 2006; Levy, 2009).

A transmissão retrovírus HIV ocorre através do contato de fluidos corporais infectados, como o sangue, secreções vaginais, sêmen e leite materno. Tais fluidos são mais eficazes na transmissão do que outros com menos concentração celular, tais como saliva, lágrima e urina. As formas de contágio em adultos ocorrem através da mucosa ou lesões na pele, durante a relação sexual (heterossexual ou homossexual), ou através da inoculação de sangue contaminado através de compartilhamento de seringas para o uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea ou acidentes com instrumentos perfuro-cortantes (Tahan, 2002).

Uma vez no corpo humano, o HIV interage com as células com receptores CD4 através da glicoproteína gp120, presente na camada externa do vírus. Este contato promove modificações morfológicas na gp120, promovendo a ligação do vírus com os co-receptores quimiocínios para ativar mudanças morfológicas na membrana da célula hospedeira para a posterior fusão. Esta fusão de membranas ativa a glicoproteína gp41, que possibilita a injeção do capsídeo do HIV na célula. Este capsídeo libera o material genético do vírus

juntamente com as enzimas necessárias para a replicação do mesmo no interior da célula hospedeira. Após esta etapa ocorre a ação da transcriptase reversa, que possibilita a formação do DNA viral de dupla hélice a partir do RNA viral. O DNA viral é transportado para o interior do núcleo da célula, onde sofre clivagens específicas e é integrado ao DNA celular, através da ação da enzima integrase (Cumico, Gomes, e cols., 2008; Klimas, Koneru, Fletcher; 2008).

A ativação da célula hospedeira resulta na transcrição do DNA celular/viral em RNA mensageiro, que é traduzido em proteínas virais. A enzima protease do HIV age para transformar a poliproteína viral em proteínas individuais maduras, estas se agrupam ao RNA na superfície celular como um novo *vírião*, rompem a membrana celular, causando sua morte, e são liberados na corrente sanguínea a procura de novas células para infectar (Cumico, Gomes, e cols., 2008; Ministério da Saúde- DST-AIDS, 2009; Klimas, Koneru, Fletcher; 2008).

Com a multiplicação do vírus, ocorre uma queda no número de linfócitos, tornando o organismo susceptível às doenças e infecções oportunistas, que podem afetar diversos sistemas do organismo, e também às células cancerosas, facilitando o desenvolvimento de neoplasias. Entre estas infecções oportunistas mais frequentes destacam-se: tuberculose, esquistossomose, tripanossomíase, toxoplasmose, pneumonia e infecções por criptococos (Zonta, Almeida, Carvalho, & Werneck, 2003.; Levy, 2009).

A evolução da infecção pelo HIV, geralmente, leva anos, o que possibilita uma divisão da mesma em quatro estágios distintos: (1) Infecção primária ou aguda: Ocorrem manifestações clínicas durante a soroconversão em 50 a 90% dos pacientes, geralmente nos primeiros 30 dias após a infecção. Os sintomas podem variar desde os semelhantes a uma gripe até uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa. As alterações nos exames de laboratório são inespecíficas e transitórias, desde modo o diagnóstico de infecção pelo HIV é pouco realizado devido a uma suspeita clínica baixa. Esta fase caracteriza-se por apresentar um pico de CV, com diminuição dos linfócitos T CD4+ rápida, que aumentam posteriormente, porém, não atingindo os níveis anteriores a infecção.

Observa-se também um aumento dos linfócitos T CD8+, com inversão da relação CD4+/CD8+, que se torna menor que um. (2) Infecção assintomática ou latente: Geralmente não uma manifestação clínica nesta fase, porém em alguns casos ocorre uma linfonodomegalia generalizada persistente, para tais pacientes, a abordagem deve priorizar a prevenção de outras doenças sexualmente transmissíveis e co-morbidades. Ocorre nesta fase uma redução do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico, muitas vezes sem grandes alterações na concentração viral no plasma. (3) Infecção sintomática inicial ou precoce: O paciente apresenta sintomas clínicos pouco específicos com intensidade variável e transitórios, algumas infecções oportunistas, principalmente em pele e mucosas. As alterações mais comuns são sudorese noturna, fadiga, emagrecimento, trombocitopenia, candidíase oral e vaginal, gengivite, úlceras aftosas, diarreia, sinusopatias, herpes simples e zoster. (4) AIDS: Nesta fase ocorrem as doenças oportunistas, resultado da alteração imunitária do paciente. Estas doenças podem ser processos infecciosos (causadas por vírus, bactérias ou fungos) ou neoplásicos (Ministério da Saúde, 2009).

A infecção por HIV afeta em todas as fases o SNC, porém, a apenas a presença do vírus não é a principal causa dos danos neurocognitivos. A lesão no SNC se dá por mecanismos indiretos, através de quimiocinas, proteínas virais, fatores macrófagos, citocinas, fatores neurotrópicos, auto-imunidade e alterações na barreira hematogênica devido a neurotoxinas da infecção (Letendre, Zheng, Kaul, Yiannoutsos, Ellis, Taylor, Maquie-Beck, & Navia, 2011; Gendelman, Lipton & Epstein, 1998). As quimiocinas, em seu estado normal, regulam as funções imunológicas principais, como a quimiotaxia, ativação celular e expressão de receptores, estes receptores que proporcionam a entrada do HIV nas células susceptíveis. A desregulação das quimiocinas gera a perda da capacidade imunológica que caracteriza a AIDS. Uma vez que os receptores de quimiocinas estejam presentes nos neurônios e nas células da glia, estes produzem sinais que causam dano neuronal (Karpus, 2001).

As proteínas são em grande parte responsáveis pelo dano neuronal. O contato, mesmo que transitório do SNC com estas proteínas pode levar a uma cascata de eventos. Uma vez fora da célula, estas proteínas podem causar neurotoxicidade por ação direta no neurônio

ou podem aumentar seu potencial tóxico através da interação com células infectadas. Estas proteínas podem ainda agir pela integração das mesmas com outras substâncias neurotóxicas, como o glutamato, causando neurotoxicidade. (Nath, Conant, Cheni, Scotti & Major, 1999). As principais proteínas virais que causam danos neuronais são a gp120, gp41, tat, nef e ver (Albini, Benelli, Giunciuglio, Cai, Mariani, Ferrini, & Noonan, 1998). A ação destas proteínas ocasiona os demais mecanismos de dano no SNC.

3.2 FUNÇÕES EXECUTIVAS

O funcionamento cognitivo abrange uma ampla gama de funções complexas como a atenção, a memória, a linguagem, o pensamento e as funções executivas (FE) (Campos-Souza, Campos-Souza, Ataíde Jr., Soares, & Almeida, 2010). De acordo com o dicionário da International Neuropsychological Society (Loring, 1999), as FE são definidas como as habilidades cognitivas necessárias para a realização de comportamentos complexos dirigidos para um objetivo específico e a capacidade de adaptar-se às mudanças ambientais.

Funções executivas (FE), são consideradas as habilidades cognitivas envolvidas no planejamento, iniciação, seguimento e monitoramento de comportamentos voluntários complexos com um objetivo definido (Hamdan, & Pereira, 2009; Salthouse, Atkinson, & Berish, 2003; Spreen, & Strauss, 1998). Campos-Souza, Campos-Souza, Ataíde Jr., Soares, e Almeida (2010), citam ainda a seleção adequada de comportamentos e conduta, flexibilidade mental e organização tempo-espço. Para Capovilla (2006), as FE referem-se à capacidade do indivíduo de engajar-se em comportamento orientado a objetivos, realizando ações voluntárias, independentes, auto-organizadas e direcionadas a metas específicas

Baddeley (1998) considera as FE como sendo, provavelmente, o aspecto mais complexo da cognição humana. Esta complexidade pode ser percebida nas diferentes definições para as FE a seguir: Spreen, e Strauss (1998), definem estas funções como sendo um constructo multidimensional referente a uma variedade de processos cognitivos de ordem superior, vagamente relacionados, incluindo, iniciação, planejamento, geração de hipóteses,

flexibilidade cognitiva, tomada de decisão, regulação, julgamento, utilização de feedback e auto-percepção, que são necessários para um comportamento efetivo e contextualizado. Lezak (1995), entende as FE como sendo capacidades que possibilitam a pessoa realizar um comportamento independente, proposital e auto-organizado e dividiu as funções executivas (FE) em quatro categorias: formulação de metas, planejamento, realização de planos dirigidos e execução efetiva de atividades dirigidas a metas.

De acordo com Feldens (2009) e Gazzaniga, Ivry, e Mangun (2006) as funções executivas englobam a capacidade de resolução de problemas e planejamento, incluindo para tanto a capacidade de iniciar ações, planejar e prever meios de resolver problemas, antecipar conseqüências e flexibilizar estratégias, monitorando as fases do comportamento e comparando os resultados parciais com os planejados.

Na avaliação neuropsicológica o termo FE é designado para abranger uma variedade de funções cognitivas: atenção, concentração, seletividade de estímulos, capacidade de abstração, planejamento, inibição, flexibilidade, autocontrole, formação de conceitos e memória de trabalho (Hamdan, & Pereira, 2009; Salthouse, Atkison, e cols., 2003; Spreen & Strauss, 1998). De acordo com Stuss e Alexander (2000) as FE envolvem os âmbitos cognitivo, emocional e social.

Outra característica mais recentemente atribuída as FE, a partir de evidências advindas da avaliação neuropsicológica e da neuroimagem, é que estas não são uma entidade única, mas englobam processos de controle distintos, diferenciando o produto do mecanismo de ação (Santos, 2004; Hamdan, & Pereira, 2009). Segundo Capovilla (2006) há a necessidade de desmembrar-las em componentes como a memória de trabalho, atenção seletiva, controle inibitório, flexibilidade e planejamento. Banich (2009) cita a importância das FE para a independência individual, relatando que uma vez que estas funções sejam comprometidas em um grau alto, provavelmente o indivíduo não conseguirá manter sua independência.

3.2.1 História do estudo das FE

Segundo Ardila (2008) e Feldens (2009), as funções executivas desenvolveram-se por volta de 150.000 anos atrás, uma vez que desta data até os dias atuais, estudos

antropológicos mostraram que o cérebro do *Homo sapiens* apresenta basicamente a mesma estrutura biológica, não sofrendo grandes modificações. Através da reconstrução das atividades destes indivíduos, estudiosos encontraram características de FE como memória seqüencial, inibição de tarefa, organização e planejamento.

O estudo das FE iniciou-se através da observação de pacientes com lesões nos lobos frontais que apresentaram alterações de comportamento após estas lesões. No século XIX, surgem os primeiros estudos que relacionaram as lesões frontais com as mudanças no comportamento executivo. Os frenologistas Gall e Spurzheiner acreditavam que os lobos frontais eram responsáveis pela fala e cálculo, e Broca descreveu casos de afasia após lesão no lobo frontal esquerdo (Estévez-González, Garcia-Sánchez, & Barraquer-Boras, 2000; Hamdan, & Pereira, 2009).

Ainda no século XIX, foi descrito o caso Phineas Gage, sendo esta a primeira tentativa de descrições detalhadas do comprometimento das FE advindas de uma lesão dos lobos frontais (Gazzaniga, Ivry, & Mangun, 2006; Hamdan, & Pereira, 2009). Gage, em 1848, era engenheiro ferroviário em Nova Inglaterra, nos EUA. Entre outras obrigações, Gage colocava explosivos em buracos estratégicos para abrir caminho entre as pedras, para a instalação dos trilhos. Após colocar a pólvora, uma barra de ferro era utilizada para compactar a pólvora para posterior detonação. Em um momento de descuido, Phineas detonou o explosivo e a barra de ferro atravessou seu crânio. Seus companheiros de trabalho ficaram surpresos ao constatarem que Gage estava vivo e não perdeu a consciência, o calor a barra de ferro havia cauterizado o ferimento de seu cérebro (Damásio, 2010; Damásio, Damásio, Grabowisk, Frank, & Galaburda, 1994). Após o acidente, Gage sofreu mudanças profundas em seu comportamento. Ele que era um excelente profissional passou a ser irresponsável e a apresentar comportamentos socialmente inadequados até a sua morte, 13 anos após o acidente. Jonh Harlow, médico responsável pelo caso, averiguou que Gage havia sofrido graves lesões nos lobos frontais, e que esta região seria a responsável pelo planejamento e execução de comportamentos socialmente adequados. Damásio, Damásio, Grabowisk, Frank, e Galaburda (1994), utilizando técnicas avançadas

de neuroimagem, analisaram o crânio de Gage, reconstituíram a trajetória da barra de ferro e constataram que esta havia destruído áreas do lobo frontal de ambos os hemisférios, mais precisamente as áreas órbito-frontal e anterior-medial, assim hipotetizaram que estas regiões estariam relacionadas com o comportamento socialmente adequado/inadequado. Outros casos como os de Gage também são descritos na literatura.

Luria (1902-1977) teve um importante papel na era moderna da avaliação neuropsicológica das FE. A partir de estudos com pacientes com lesões frontais, oriundos da Segunda Guerra mundial, Luria postulou um modelo explicativo para as lesões dos lobos frontais (Hamdan, & Pereira, 2009). Segundo Luria (1981), o lobo frontal é responsável pelo planejamento, programação, regulação e verificação do comportamento intencional.

A partir destes conhecimentos, algumas teorias sobre as funções executivas foram desenvolvidas. Algumas destas teorias estão descritas nos parágrafos seguintes.

3.2.2 Teorias das funções executivas

A compreensão das funções executivas depende da perspectiva teórica adotada. Uma vez que as teorias são diversas, Burges e Simons (2005) classificaram as teorias das FE em: teorias de sistema único, teorias baseadas em construtos, teorias de processamento múltiplo e teorias de sintoma único.

As teorias de sistema único são aquelas que consideram que a lesão em um único processo ou sistema será a causa de diferentes déficits executivos. As teorias baseadas em construtos se fundamentam em conceitos centrais às funções executivas e tentam localizar as estruturas cerebrais responsáveis por estes processos (Burgess, & Simons, 2005). Estas teorias, segundo Burgess e Simons (2005), apresentam limitações, uma vez que estudos de neuroimagem apontam para o fracionamento do sistema executivo. Outro modelo teórico é composto por teorias que procuram explicar o funcionamento de uma função executiva e o sintoma ligado a sua patologia, sendo estas as mais escassas. Atualmente, as teorias que buscam princípios para o funcionamento das FE, entendendo-as como sistemas complexos são as mais frequentes, embora não haja, ainda, um consenso entre elas (Hamdan, & Pereira, 2009).

3.2.2.1 Teorias baseadas em construtos

Luria (1981), estabelece relações entre as funções psicológicas superiores (funções cognitivas) e o funcionamento cerebral. Esta relação se daria através de um sistema funcional complexo e dinâmico, no qual diferentes estruturas cerebrais “funcionariam” em harmonia, como em uma orquestra, para um funcionamento adequado das funções cognitivas. A partir disto Luria descreve três unidades funcionais organizadas de maneira hierárquica que são integradas entre si. A primeira unidade se localizaria, principalmente, no tronco encefálico, e seria responsável pela regulação da excitação do córtex (vigília). A segunda unidade abrangeria os lobos parietais, temporais e occipitais, sendo responsável pela codificação, processamento e armazenamento das informações. A terceira unidade funcional estaria localizada nos lobos frontais, sendo estes responsáveis pela programação, regulação e controle do comportamento humano. Localizado nesta terceira unidade, o córtex pré-frontal, seria considerado por Luria (1981), como a estrutura principal na regulação do controle da atividade mental e comportamental.

Modelo de Sistema de Supervisão Atencional: A partir das idéias sobre o lobo frontal de Luria, Norman e Shallice em 1986 desenvolveram o Sistema de Atenção Supervisor (SAS) (Feldens, 2009). Segundo este modelo, a programação, regulação e monitoramento das ações e pensamentos seriam englobados em dois sistemas: contenção de programação e supervisão atencional. O primeiro seria responsável por comportamentos cotidianos (automáticos) e atividades, nos permitindo ordenar e priorizar um ou outro comportamento. O segundo seria responsável pela regulação de comportamentos novos, não habituais e funções inovadoras (Feldens, 2009). De acordo com Norman, e Shallice (2000), existiriam cinco situações específicas nas quais os comportamentos rotineiros automáticos não seriam suficientes para alcançar uma meta, sendo elas: a) Situações que envolvem planejamento e tomada de decisão; b) Situações que envolvem a correção de erro ou solução de problemas; c) Respostas que não são bem aprendidas ou contém novas sequências de ação; d) Situação nas quais o perigo é antecipado; e) Situações que requerem a modificação de uma resposta habitual.

De acordo com Feldens (2009) outro modelo proposto por Stuss, e Benson em 1986, as FE consistiriam em três sistemas que interagiriam para monitorar a atenção e as FE de um sujeito, sendo estes: o sistema ativador reticular ascendente (ARAS: sigla em inglês para *anterior reticular activating system*), o sistema de projeção talâmico, e o sistema de abertura fronto-talâmico. O ARAS seria responsável pela tonicidade e vigília, sendo que danos neste sistema resultariam em perda de consciência; o segundo sistema seria responsável pela manutenção do alerta aos estímulos externos durante pequenos períodos de tempo. O sistema fronto-talâmico seria responsável pelo sistema de funcionamento cortical superior, abrangendo o planejamento, estímulo e resposta, seleção e acompanhamento de desempenho diário.

A teoria da memória de trabalho de Goldman-Rakic publicada em 1992 foi baseada em modelos animais. Segundo esta teoria, o córtex pré-frontal seria responsável pela memória de trabalho como um todo, e se dividiria em sub-regiões responsáveis por diferentes tipos de memória de trabalho (ordenamento, caracterização, conhecimentos matemáticos, entre outros). O córtex pré-frontal executaria tais funções através da inibição e excitação de áreas cerebrais posteriores a partir de vias recíprocas (Feldens,2009).

Lezak (1995), a partir das idéias de Luria, adotou o termo FE, dividindo-as em quatro categorias principais: volição, planejamento, realização de planos dirigidos a metas e execução efetiva de atividades dirigidas a metas (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Tirapu-Ustárrroz, Muñoz-Céspedes, & Pelegrín-Valero, 2002). A volição, seria a capacidade de estabelecer objetivos intencionalmente, sendo necessária para esta categoria a motivação e a consciência de si e do ambiente. O planejamento seria a capacidade de organizar e prever comportamentos para atingir uma meta, um objetivo. Para planejar seria necessária a capacidade de tomada de decisões juntamente com o desenvolvimento de estratégias e o estabelecimento de prioridades e controle de impulsos. A realização de planos dirigidos a metas ou ações intencionais, consistiria na efetivação das duas categorias anteriores, gerando uma ação produtiva. Para isso seria necessário que se iniciasse, mantivesse, modificasse ou interrompesse um conjunto complexo de comportamentos e atitudes de

maneira integrada e organizada. O desempenho efetivo ou execução efetiva refletiria na capacidade de auto-monitorar, auto-dirigir, e auto-regular a intensidade, o ritmo e outros aspectos qualitativos do comportamento (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Saboya, Saraiva, Palmini, Lima, & Coutinho, 2007). De acordo com Lezak, Howieson, e Loring (2004), é raro que um paciente com problemas de auto-regulação, ou auto-monitoramento apresente um déficit em apenas um dos componentes das FE.

Após esta breve apresentação dos diferentes modelos teóricos, o modelo defendido pela Lezak será adotado no presente estudo, uma vez que suas considerações sobre de auto-regulação e especificamente de flexibilidade cognitiva vinculados aos instrumentos e medidas adotados fundamentaram a interpretação e discussão dos dados encontrados. Segundo Lezak, Howieson, e cols. (2004) déficits nas FE podem acarretar em problemas em qualquer etapa do comportamento intencional, podendo afetar o planejamento, a intenção, entre outras fases. Uma investigação sistemática das FE em cada uma de suas 4 etapas ajuda o examinador a identificar em qual dos estágios do comportamento executivo está o problema. No caso de problemas de auto-regulação, existe uma falha entre a intenção e a ação efetiva. Nestes casos, a flexibilidade cognitiva pode estar afetada, uma vez que esta habilidade está associada a auto-regulação do comportamento. Déficits nesta habilidade resultam em comportamentos perseverativos, não adaptativos, devido à incapacidade de mudança da linha do pensamento ou do comportamento em curso, para atender prontamente às mudanças e necessidades do ambiente.

3.2.3 Lobo frontal e as funções executivas

As disfunções executivas, e a síndrome disexecutiva, seriam caracterizadas por déficits ou incapacidades das funções executivas em processar e elaborar ações adaptativas (Baddeley, & Wilson, 1988). Esta disfunção acarretaria uma ou várias dificuldades para o indivíduo em realizar as atividades da vida diária (AVD), entre elas destacam-se: comprometimento da atenção sustentada, dificuldade de iniciar tarefas, problemas na manutenção temporal, problemas na flexibilidade mental, déficits no controle de impulsos e

impaciência, problemas de planejamento, distração, problemas de inibição de respostas, labilidade motivacional, entre outros (Saboya, Saraiva, Palmmini, Lima, & Coutinho, 2007).

Tais disfunções são responsáveis por um comprometimento funcional importante na esfera socio-ocupacional de indivíduo (Malloy-Diniz, Paula, Lochiavo-Alvares, Fuentes, & Leite, 2010). Estas disfunções são observadas em indivíduos que sofreram lesões ou algum tipo de alterações no lobo frontal mais especificamente no córtex pré-frontal (Banich, 2009; Estévez-Gonzáles, Garcia-Sánchez, e cols., 2000; Gazzaniga, Ivry, e cols., 2006; Hamdan, & Bueno, 2004).

O córtex pré-frontal é uma área terciária, supra modal, ou seja, não tem uma relação isolada com habilidades sensoriais, mas recebe e integra as informações sensoriais já processadas pelas áreas secundárias, e é responsável pelas estratégias comportamentais. Sendo assim, esta área tem múltiplas conexões, geralmente recíprocas, com diversas áreas cerebrais. Tais conexões sensoriais não incluem as áreas primárias, mas sim as associativas parietais, temporais e occipitais. A área pré-frontal também faz conexões com circuitos límbicos subcorticais, assim como hipocampo, amígdala e sobre tudo o tálamo. Desta forma é possível dizer que o córtex pré-frontal se comporta como um elo entre a cognição e as emoções (Capovilla, Assef, & Cozza, 2007; Gazzaniga, Ivry, e cols., 2006; Gil, 2010, Machado, 2010).

O córtex pré-frontal abrange a área não motora do lobo frontal, ocupando cerca de $\frac{1}{4}$ do córtex cerebral dos humanos. De acordo com Machado (2010) a área pré-frontal está envolvida, principalmente em três funções: a) escolha de estratégias comportamentais adequadas às situações físicas e sociais do indivíduo, assim como modificá-las de acordo com as demandas do ambiente; b) manutenção voluntária da atenção, no que diz respeito aos aspectos complexos desta função, como por exemplo, a capacidade de seguir sequências ordenadas de pensamentos; c) controle do comportamento emocional, que é feito através das conexões com o hipocampo o sistema límbico.

Durante vários anos, o córtex pré-frontal foi estudado como tendo uma única função. Porém, estudos da última década têm demonstrado a necessidade de subdividir as funções

pré-frontais de acordo com sua localização anatômica, devido a sua integração com diversas áreas corticais. Atualmente o córtex pré-frontal é subdividido em três regiões: córtex pré-frontal lateral, córtex pré-frontal ventromedial ou orbito frontal, e córtex cingulado anterior (Capovilla, Assef, e cols., 2007; Gil, 2010).

Lesões que acometem a região do cíngulo anterior, geralmente acarretam manifestações comportamentais como a apatia, desmotivação, dificuldades no controle atencional e desinibição de respostas automáticas. Lesões na região dorsolateral desencadeiam dificuldades executivas ligadas ao estabelecimento de metas e objetivos, planejamento e solução de problemas, memória de trabalho, monitorização da aprendizagem e atenção, flexibilidade cognitiva, abstração e julgamento. E lesões que envolvem a região orbito frontal provocam mudanças de personalidade e comportamento, dificultando a inibição de comportamentos socialmente inadequados e tomada de decisões que impliquem em inibir respostas impulsivas e imediatistas, para considerar consequências de médio e longo prazo (Capovilla, Assef, e cols., 2007; Gil, 2010; Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010). Os principais distúrbios executivos de acordo com a área pré-frontal afetada estão presentes no quadro 2.

Quadro 2

Distúrbios executivos e comportamentais relacionados com as três subdivisões do córtex pré-frontal

Córtex Dorsolateral	Córtex cingulado anterior	Córtex orbito-frontal
Depressão Distúrbios da organização dinâmica motora. Ecopraxia Déficits: de planejamento, memória prospectiva, memória de trabalho, fluência verbal, flexibilidade cognitiva e na resolução de problemas	Apatia Acinesia Mutismo	Euforia Desinibição Irritabilidade Mania Impulsividade Distrabilidade Déficits de atenção Sociopatia

Fonte: Gil (2010).

A divisão apresentada leva a dicotomização da classificação das funções executivas em dois grupos no que diz respeito a influência ou não de emoções: FE do tipo “quente” e FE do

tipo “frio”. As FE do tipo “quente” têm um envolvimento maior de aspectos emocionais, motivacionais, análise de custo e benefício com base de biografia do indivíduo, estas funções estariam mais presentes na região orbito frontal. Já as FE do tipo “frio” abrangem as funções que se caracterizam pelos seus aspectos lógicos e abstratos, e estariam localizadas na região dorsolateral (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010).

3.2.4 Atividades da Vida Diária e Funções Executivas

As atividades da vida diária estão relacionadas com a funcionalidade do sujeito, sendo entendidas como tarefas do cotidiano relacionadas com cuidados gerais de si próprio, como, por exemplo, alimentação, banho, ir ao banheiro, vestir-se, entre outras, e também instrumentais, que são complexas e envolvem domínios cognitivos como gestão de medicamentos, finanças, utilização de transporte, utilização do telefone, manutenção de sua própria casa (limpeza e reparos), preparação de refeições entre outros (Strauss, Sherman, e cols., 2006). As AVDs podem ser divididas em Atividades da Vida Diária (AVDs): dizem respeito aos cuidados de si próprio e da sua comunicação (alimentação, higiene, cuidado pessoal, vestuário, comunicação escrita, verbal, gestual e locomoção). Atividades da Vida Prática (AVPs): atividades domiciliares, do cotidiano. Atividades da Vida de Trabalho (AVTs): dizem respeito às atividades laborativas, das mais simples às mais complexas, em diferentes postos de trabalho, respeitando-se os limites biomecânicos. Atividades da Vida de Lazer (AVLs): atividades que envolvem a satisfação, o descanso, o interesse do indivíduo, tais como: esporte, jogos, jogos de salão, dança, teatro, leitura, cinema, música, grupos de atividades recreacionais, entre outros (CREFITO, 2012).

O estudo das AVDs está diretamente relacionado com o estudo do envelhecimento, uma vez que a diminuição da competência em tarefas complexas das atividades da vida diária tem sido apontado como um preditor para as demências (Inzitari, & Basile, 2003; Boyle, Paul, Moser, & Coher, 2004).

Sabendo-se que as funções executivas estão relacionadas com o planejamento, sequenciamento, execução e monitoramento de comportamentos com um objetivo específico, atividades da vida diária como cozinhar, vestir-se, manutenção da casa e

compras podem ser afetadas com o prejuízo nas FE, uma vez que necessitam das habilidades envolvidas nas FE.

As funções executivas são consideradas por estudos preditoras para as AVDs. Disfunções executivas estão relacionadas com distúrbios funcionais no dia-a-dia dos indivíduos, declínio da independência do sujeito, principalmente nos idosos (Cahn-Weiner, Boyle, & Malloy, 2002; Chan-Weiner, Malloy, Boyle, Marran, Salloway; 2000).

De acordo com Heaton, Marcotte, Mindt, Sadek, Moore, Bentley, McCutchan, Reicks, e Grant (2004), pessoas com HIV e déficits nas funções cognitivas apresentam um declínio na funcionalidade, e nas atividades da vida diária. Esta associação também foi descrita por Sadek, Vigil, Grant, Heaton (2007), que encontraram em seu estudo um declínio nas funções cognitivas e nas AVDs em pessoas com HIV, sendo que os danos cognitivos seriam preditores para o declínio da funcionalidade do sujeito.

3.2.5 Avaliação das funções executivas

Na avaliação neuropsicológica das FE, estas encontram-se divididas em algumas funções cognitivas, entre elas: atenção, concentração, seletividade de estímulos, capacidade de abstração, planejamento, inibição, flexibilidade cognitiva, autocontrole, formação de conceitos e memória de trabalho e fluência (Salthouse, Atkinson, e cols., 2003; Spreen, & Strauss, 1998). A ação integrada destas habilidades fornece ao indivíduo subsídios necessários para a resolução de novos problemas, ao permitirem a ele atuar desde a formulação de um plano de ação, aos ajustes de comportamentos durante a execução da tarefa. Desta maneira, o comportamento do indivíduo pode tornar-se adaptativo as especificidades de ambiente permitindo que o objetivo da ação seja cumprido.

O mau funcionamento destas habilidades, que caracterizam a síndrome disexecutiva, gera problemas graves quanto à organização de atividades de vida diária, à adaptação social e ao controle emocional, comprometendo a independência do sujeito (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Sohlberg, & Mateer; 2009). O comprometimento das FE é encontrado em pacientes que apresentam patologias que afetam o córtex pré-frontal, com ou sem lesão aparentes, podendo estas ser de natureza tanto neurológicas como psiquiátricas, tais como:

traumas, tumores, demências, AVE, esquizofrenia, autismo, TDAH, depressão e infecções que afetem o SNC (Banich, 2009; Capovilla, Assef, e cols., 2007; Hamdan, & Pereira, 2009).

O mau funcionamento do córtex pré-frontal pode levar a síndromes disexecutivas caracterizadas pela dificuldade de planejamento, falta de insight, apatia, perseveração, agitação, distrabilidade, capacidade limitada de tomar decisões e despreocupação com as regras sociais. Outros sintomas são alterações na habilidade de iniciar, manter e inibir respostas comportamentais, causando graves danos ao funcionamento independente do indivíduo (Hamdan, & Pereira, 2009; Sohlberg, & Mateer, 2009).

A avaliação deve visar uma possível reabilitação para sujeitos com déficits nas FE, pode abranger: controle ambiental/ecológico, treinamento das rotinas específicas, treinamento da seleção e execução de planos cognitivos e treinamento meta-cognitivo/auto-instrucional. Tais procedimentos podem auxiliar o indivíduo na organização da ação frente a um objetivo, no uso mais adequado de estratégias, no na predição de conseqüências, controle do resultado da ação executada, na inibição de respostas inadequadas, correção da ação com base nos erros e na busca de alternativas. Estas intervenções tendem a contribuir na reabilitação das FE e, conseqüentemente, na instrumentalização do comportamento psicossocial do indivíduo (Hamdan, & Pereira, 2009; Sohlberg, & Mateer, 2009).

Uma vez que as FE são complexas e englobam várias funções, a avaliação das mesmas envolve vários procedimentos, podendo ser agrupados em baterias fixas, ou flexíveis de acordo com critérios estabelecidos pelo examinador (Gil, 2010; Capovilla, Assef, e cols., 2007). A seguir, estão descritas algumas das principais funções investigadas em uma avaliação neuropsicológica das FE, assim como os instrumentos mais utilizados para a avaliação das FE.

- Atenção: A atenção, segundo Gil (2010) é uma habilidade que pressupõe orientação e concentração mental para uma determinada tarefa assim como a inibição de comportamentos ou estímulos concorrentes. A distrabilidade, a contaminação das tarefas por estímulos vindos do ambiente, são algumas características da alteração da atenção, geralmente por lesão no lobo frontal. A

atenção função pode ser classificada em atenção seletiva e dividida. A atenção seletiva define-se como a capacidade de focar a atenção em um estímulo em detrimento de outros, esta também engloba a sensibilidade à interferências, tanto externas quanto internas. A atenção dividida, por sua vez, implica no tratamento simultâneo de várias tarefas ou informações (Gil, 2010).

- **Memória de trabalho:** De acordo com Malloy-Diniz, Paula, Loschiavo-Alvares, e Leite (2010), a memória de trabalho é responsável pelo armazenamento temporário das informações, que poderão ser acessadas por outros processos cognitivos. Este sistema de memória tem uma capacidade limitada, auxilia no processamento de informações intermediando a percepção, a memória de longo prazo e a atuação sobre o ambiente (Capovilla, Assef, e cols., 2007). As informações armazenadas por este tipo de memória têm um objetivo específico, como a resolução mental de contas matemáticas ou a manutenção de um número telefônico para fazer uma ligação em seguida (Malloy-Diniz, Sedo, Fuentes, & Leite, 2008).
- **Planejamento:** Segundo Malloy-Diniz, Sedo, Fuentes, e Leite (2008), o planejamento é a capacidade de, a partir de uma meta objetiva, traçar a melhor maneira (estratégias) de atingi-la considerando a ordem dos passos e utilização de instrumentos necessários para alcançar o objetivo.
- **Controle Inibitório:** O controle inibitório é a capacidade de inibir respostas prepotentes e automáticas, ou respostas a estímulos distratores que venham a interromper o fluxo eficaz da ação, ou ainda interromper respostas que estejam em curso. Dificuldades nesta função, geralmente, estão ligadas a impulsividade (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008).
- **Fluência:** A fluência caracteriza-se como a capacidade de o sujeito emitir comportamentos (verbais e/ou não verbais) em seqüência, obedecendo a regras pré-estabelecidas, sejam estas explícitas ou implícitas (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008). A avaliação da fluência pode

envolver aspectos verbais e não verbais, e leva-se em consideração erros perseverativos, intrusões e variações. Os testes que envolvem a fluência não verbal, geralmente requerem produção gráfica, e o sujeito deve desenhar a maior quantidade de estímulos que conseguir, a partir de uma regra específica em um determinado tempo. A avaliação da fluência verbal pode abranger aspectos semânticos ou fonológicos, para isso, o sujeito deve relatar o maior número de palavras pertencentes a uma categoria (semântica ou fonológica) em um minuto.

- Tomada de Decisão: A tomada de decisão é uma habilidade que envolve a escolha de uma entre várias alternativas em situações que incluam algum nível de incerteza e risco. Para tanto, o sujeito deve analisar as alternativas considerando vários fatores, como: custo/benefício; aspectos sociais e morais e autoconsciência. O processo de tomada de decisão envolve outras FE, tais como: memória de trabalho, flexibilidade cognitiva, controle inibitório, planejamento, entre outras (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008).
- Categorização: A categorização é a FE que é responsável pela capacidade de o sujeito organizar elementos em categorias que compartilham determinadas características e propriedades estruturais. Tal habilidade está relacionada com a formação de conceitos, raciocínio dedutivo, indutivo e abstração (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008).
- Flexibilidade Cognitiva: Gil (2010) define a flexibilidade cognitiva como sendo a capacidade de adaptar as escolhas às contingências. A flexibilidade cognitiva implica na habilidade de alternar, mudar o comportamento ou o curso do pensamento de acordo com as exigências do ambiente. O déficit nesta habilidade resulta em erros perseverativos (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008). Na avaliação desta habilidade, usualmente, é dado ao sujeito avaliado o feedback (positivo, negativo) de suas respostas. A partir deste feedback o avaliando deverá mudar, ou não, o critério de escolha de sua

resposta. Os testes mais utilizados são trilhas parte B, Wisconsin Card Sorting Test e o Category Test (Malloy-Diniz, Paula, e cols., 2010; Malloy-Diniz, Sedo, e cols., 2008; Spreen & Strauss, 1998).

Nesta dissertação os dois instrumentos eleitos para investigar as FE de flexibilidade cognitiva foram Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e o Teste de Categorias, que serão brevemente descritos a seguir.

3.2.6 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

O TWCC foi desenvolvido para avaliar o raciocínio abstrato e a habilidade de adaptação da estratégia cognitiva perante mudanças e após utilização de feedback externo. Este teste avalia uma gama complexa de funções executivas, tais como: planejamento, organização, pensamento abstrato, formação de conceitos, flexibilidade cognitiva e inibição de respostas impulsivas. Estudos mostram que o TWCC é sensível para disfunções pré-frontais e que é o teste mais utilizado para avaliação das funções executivas (Heaton, Chelune, Talley, Kay, & Curtiss, 1993; Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, Razani, & D'Elia, 2005; e Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Nesta dissertação serão priorizadas as análises dos resultados que refletem a FE de flexibilidade cognitiva.

A versão original do TWCC foi desenvolvida por Berg e Grant em 1948, com o intuito de avaliar a habilidade de abstração e de mudança de estratégias cognitivas mediante mudanças das contingências ambientais. O teste foi baseado em pesquisas de raciocínio abstrato e aprendizagem realizadas em primatas e no Weigl Color-Form Sorting Test para avaliar habilidades de raciocínio em humanos (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006). Em sua primeira versão, o TWCC era composto de um baralho de 64 cartões resposta e 4 cartões estímulo e, uma vez que o participante não atingisse um dado número de “classificação” correta dos estímulos, o avaliador reorganizava o baralho e reaplicava o teste até que o número de categorias corretas fosse atingido ou o baralho acabasse novamente (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Com o decorrer do tempo, novas versões do teste foram desenvolvidas, sendo a mais utilizada a de Heaton (1981). Esta versão é composta de 2 baralhos de 64 cartões resposta para 4 cartões estímulos. Esta versão apresentou um manual que padronizou os procedimentos de aplicação do teste, procedimentos de pontuação e os primeiros dados normativos de amostras demográficas relevantes. Em 1993, Heaton, Chelune, Talley, Kay, e Curtiss desenvolveram um manual revisado que incluiu algumas faixas etárias, esclareceu critérios de pontuações com exemplos, e revisou as formas de pontuação para facilitar o registro das respostas e o cálculo dos resultados do teste.

3.2.7 Teste de Categorias

O Teste de Categorias (TC) foi desenvolvido para avaliar a habilidade de abstração e formação de conceitos, flexibilidade cognitiva e a capacidade de aprender com a experiência. Sendo assim, este teste envolve diferentes funções cognitivas, como atenção, aprendizagem, memória e habilidades visuomotoras, e algumas funções executivas, entre elas, formação de conceitos e flexibilidade cognitiva. Estudos mostram que o TC é sensível na detecção de distúrbios pré-frontais TWCC (Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

O TC foi desenvolvido originalmente por Hastead em 1947 com o intuito de avaliar a habilidade de abstração de parâmetros como tamanho, forma, número, posição, brilho e cor. A versão original fazia parte da Bateria de Testes Reitan. Nesta época o teste era composto por 336 itens organizados em 9 subtestes. Em 1948, Reitan reduziu o teste para 208 estímulos distribuídos em 7 subtestes, apresentados para o sujeito através de um projetor de slides. Cada subteste é organizado segundo um único princípio, como por exemplo, número de objetos e posição espacial do estímulo estranho. Cabe ao participante descobrir qual é o princípio de cada subteste pressionando uma tecla que corresponde a um estímulo apresentado na tela (1, 2, 3 ou 4). A cada slide é dado um feedback em forma de “badaladas harmônicas” para respostas corretas e “buzina desagradável” para respostas incorretas. O examinador não fornece pistas sobre qual é o princípio do subteste (Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

A versão de slides apresenta problemas de deslocamento, devido ao peso e o volume da caixa do teste, com isto, versões para computadores foram desenvolvidas. Existem evidências de que o formato computadorizado produz resultados equivalentes à versão de slides original, sendo esta versão a mais utilizada atualmente (Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Em suma, o estudo das FE tem se intensificado nas últimas décadas o que propiciou o desenvolvimento de diferentes modelos teóricos e instrumentos de avaliação específicos. Déficits nas FE afetam a qualidade de vida das pessoas e tendem a comprometer a adesão ao tratamento em diferentes grupos clínicos. Por este motivo, as FE vêm sendo sistematicamente estudadas junto a pessoas portadoras de HIV.

3.3 AS FUNÇÕES EXECUTIVAS NO GRUPO DE PESSOAS PORTADORAS DE HIV

Déficits nas FE estão sendo relacionadas com a ação do HIV no SNC. Estudos realizados em diferentes localidades encontraram um déficit cognitivo global em pacientes com HIV, quando comparados aos controles, e um déficit também específico nas funções executivas (Robertson, Liner, e cols., 2009). Um estudo realizado na China sobre o efeito do HIV na cognição encontrou déficits em diversas funções cognitivas, inclusive nas FE (Cysique, Huan Jin, Franklin, Morgan, Shi, Yu, Taylor, Marcotte, Letendre, Ake, Grant, & Heaton, 2007). Resultados semelhantes foram encontrados em Uganda, na África Subsaariana, onde diferenças significativas foram encontradas nas funções executivas de sujeitos HIV+, quando comparados aos HIV- (Robertson, Nakasujja, Wong, Musisi, Katabira, Parsons, Ronald, & Sacktor, 2007).

No geral, as FE juntamente com velocidade de processamento, memória verbal e atenção são as funções mais prejudicadas pelo HIV (Heaton, Marcotte, Mindt, Sadek, Moore, Bentley, Mccutchan, Reicks, & Grant, 2004; Kanmogne, Kuate, Cyque, Fonsah, Eta, Doh, Najmnshi, Nchindap, Franklin, Ellis, McCutchan, Binam, Mbanya, Heaton, Njamnsi, 2010; Reger, Welsh, Razani, Martin, & Boone, 2002; Tate, Delong, MaCaffrey, Kertesz, Paul, Conley, Russel, Coop, Gilliani, Flanigan, Tashima, & Hogan, 2011).

Como parte das FE, a flexibilidade cognitiva foi avaliada por Kalil, Alvarenga, Almeida, & Morais-de-Sá (2009) em pacientes HIV+, os resultados do estudo mostram uma redução no desempenho desta função em relação a um grupo controle. Os déficits nas FE são encontrados em todos os estágios da infecção, em pacientes que fazem ou não o tratamento com a HAART, sendo maiores nas fases sintomáticas da infecção e no desenvolvimento da AIDS (Moore, Letendre, Morris, Umlauf, Deutsch, Smith, Little, Rooney, Franklin, Gouaux, LeBlanc, Rosario, Fennema, Heaton, Ellis, Atkinson, & Grant, 2011; Reger, Welsh, e cols., 2002; Tate, Delong, e cols., 2011).

Este comprometimento das FE é esperado, uma vez que HIV “afeta” estruturas subcorticais e zonas de massa branca. Uma das regiões mais afetadas pela ação do vírus é o sistema fronto-estriado-talâmico, assim como o córtex pré-frontal (Scoat, Schweinsburg, Woods, Vigil, Heaton, Ellis, Grant, & Marcotte, 2011; Woods, Moore, Webber, & Grant, 2009). Tendo em vista que as FE têm uma importante ligação com o córtex pré-frontal e com outras estruturas subcorticais, como os núcleos da base, o funcionamento destas funções fica comprometido com a ação do vírus no SNC. Netto, Greca, Ferracini, Pereira, Bizzo, Doring, Kubo, Bahia, Fonseca, & Gasparetto (2011) a partir de um estudo de neuroimagem e avaliação neuropsicológica das FE em pacientes do Rio de Janeiro, infectados com HIV, relatam que déficits nestas funções estão relacionados com a redução da espessura cortical das regiões frontais, sendo que desempenhos do TWCC apresentam uma correlação moderada a forte com a espessura das regiões pré-centrais e orbitofrontal lateral.

A utilização dos testes Teste Wisconsin de Classificação de Cartas e/ou do Teste de Categorias para a avaliação das funções executivas em pacientes com HIV foi encontrada em diversas baterias neuropsicológicas desenvolvidas para esta população em diferentes regiões do mundo (Robertson, Liner, e cols., 2009). No estudo realizado por Cysique, Jin, Franklin, Morgan, Shi, Yu, Wu, Taylor, Marcotte, Letendre, Ake, Grant e Heaton, (2007), o TWCC foi utilizada como medida de FE na avaliação de sujeitos com HIV na China e nos Estados Unidos, os resultados mostraram alterações no desempenho das pessoas

infectadas pelo HIV dos dois países no teste, especificamente nas FE. Os testes TWCC e TC em suas versões computadorizadas foram utilizados em um estudo em Camarões, também na África, como medida de FE. O grupo HIV+ apresentou um desempenho significativamente inferior nos dois testes (Kanmogne, Kuate, e cols., 2010).

4 MÉTODO

A presente dissertação fez parte de uma pesquisa maior intitulada “Efeitos dos subtipos de HIV nos distúrbios cognitivos e neurológicos no sul do Brasil”. Esta pesquisa é um trabalho colaborativo com a Universidade da Califórnia, *San Diego* (USA). A pesquisa foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR sob o número 1346.011/2007-01 (Anexo1) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) sob o número 13809 (Anexo 2), com registro no BANPESQ sob o número 2006018687

A presente dissertação pretendeu investigar especificamente o desempenho de adultos com o HIV no sul do Brasil em provas de funções executivas que avaliam principalmente a flexibilidade cognitiva. O desenho desta dissertação foi quase experimental e teve como principal variável dependente o desempenho nas provas de FE, e como variável independente a infecção por HIV.

4.1 PARTICIPANTES

A amostra deste estudo foi composta por 103 sujeitos divididos em dois grupos, sendo um deles de pessoas infectadas por HIV e o segundo, um grupo sem HIV, pareados por idade, sexo e escolaridade. O grupo 1 foi dividido de acordo com o subtipo do HIV (B,C e outros) para comparações estatísticas.

O grupo experimental foi composto por 57 pacientes, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com 4 anos ou mais de escolaridade e com o diagnóstico positivo para HIV. O grupo controle foi composto por 46 sujeitos de ambos os sexos, com idade entre 18 e 69 anos, com 4 anos de escolaridade ou mais e que apresentaram o diagnóstico negativo de para HIV.

O grupo experimental apresentou uma frequência de 52,4% (n=30) de homens e 47,6% (n=27) de mulheres, uma média idade de 42,1 anos (DP = 8,6), e uma escolaridade média de 9,35 anos (DP = 4,1). O grupo controle, por sua vez, apresentou uma frequência de 46% (n=21) de participantes do sexo feminino, e 54% (n=25) do sexo masculino. A média de idade para este grupo foi de 42,2 anos (DP=10,9), e uma escolaridade média de 9,3 anos

(DP= 4,2). Após a análise do teste de Levene para Igualdade de Variância, no qual foi admitida esta igualdade ($F=2,49$; e sig= 0,12.; e $F= 0,39$; sig= 0,54), procedeu-se a análise estatística utilizando o teste t de *student* para amostras independentes. A análise estatística destes dados, não encontrou diferença significativa entre as médias de idade e da escolaridade dos grupos ($t=-0,06$; $p=0,95$ e $t=0,03$; $p=0,98$). Os dados demográficos dos grupos estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1

Características Demográficas da Amostra do Estudo

	HIV + (57)	HIV - (46)	p
	M (DP)	M (DP)	
Idade (anos)	42,1 (8,6)	42,2 (10,9)	0,95
Escolaridade (anos)	9,3 (4,1)	9,3 (4,2)	0,98
Sexo (%)			
Homens	52,6	54,3	
Mulheres	47,4	45,7	

Nota: $p=0,05$

O grupo de sujeitos HIV+ foi dividido em três grupos de acordo com os subtipos do vírus: B ($n=25$), C ($n=20$), outros ou que não foi possível definir o subtipo ($n=12$). Para as análises comparativas, foram utilizados apenas os escores dos subtipos B e C. A média de idade para o subtipo B foi de 43,4 anos (DP=8,8) e para o C (41,9), e a média de escolaridade para o B foi de 9,3 anos (DP=1,9) e para o C 8,5 (3,0). Dentre os participantes de subtipo B 48% apresentaram doenças oportunistas ou relacionadas com HIV, sendo a maior frequência de tuberculose e toxoplasmose, e 80% fazem uso da HAART. Dos participantes com o subtipo C do HIV 50% apresentaram doenças oportunistas ou relacionadas ao HIV, sendo a maior frequência de tuberculose e toxoplasmose, e 65% fazem uso da HAART.

Entre o grupo de participantes independente do subtipo, foi realizada uma análise de frequência quanto aos comportamentos de risco para a aquisição do HIV. Dos 57 participantes, 66,67 % relataram que adquiriram o vírus provavelmente por relação heterossexual, 15,79% por relação homossexual (homens que fazem sexo com homens), 8,77% por uso de drogas intravenosas e 8,77% não soube informar o comportamento de

risco. Biomarcadores também foram analisados, a mediana da carga viral no plasma foi de menos de 50 cels/ μ l (Max= 253.164; MIN= 17) e no LCR de menos de 50 cels/ μ l (Max=135.868; MIN= <50) do CD4 foi de 372 cels/ μ l (MAX = 1189 cels/ μ l; MIN=44 cels/ μ l).

Não foram encontradas diferenças significativas entre as características demográficas dos subtipos. (t=0,58; p=0,56, e t=0,64; p=0,53). A tabela 2 apresenta os dados demográficos dos subtipos de HIV estudados.

Tabela 2

Descrição demográfica dos subtipos B e C.

	B (25)	C (20)	p
	M (DP)	M (DP)	
Idade (anos)	43,4 (8,8)	41,9 (8,1)	0,56
Escolaridade (anos)	9,3(1,9)	8,5 (3,0)	0,53

Nota: p=0,05

4.1.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos no grupo experimental indivíduos com idade entre 18 e 69 anos, de ambos os sexos, fluentes na Língua Portuguesa, com no mínimo quatro anos de escolaridade, residentes em Curitiba ou região metropolitana, com sorologia positiva para HIV e diagnosticados entre 1988 e janeiro de 2009, atendidos nos ambulatórios de Infectologia do HC-UFPR e da Secretaria Estadual de Saúde do Paraná. Neste grupo foram incluídos dependentes químicos com 6 meses, ou mais, sem o uso de drogas.

No grupo controle foram incluídos indivíduos com idade entre 18 e 69 anos, de ambos os sexos, fluentes na Língua Portuguesa, com no mínimo quatro anos de escolaridade, residentes em Curitiba ou região metropolitana, com sorologia negativa para HIV.

4.1.3 Critérios de Exclusão

Foram excluídos da amostra de ambos os grupos sujeitos que se enquadraram em uma das seguintes características:

- Analfabetos e sujeitos com idade inferior a 18 ou superior a 66 anos;

Foram excluídos no grupo

Foram excluídos da amostra do grupo controle sujeitos que apresentaram uma das seguintes características:

- Apresentar histórico de transtorno psiquiátrico e neurológico.
- Ser dependente químico

Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 3).

4.2 INSTRUMENTOS

A pesquisa “Efeitos dos subtipos de HIV nos distúrbios cognitivos e neurológicos no sul do Brasil”; inclui vários instrumentos de avaliação neuropsicológica. Para a realização desta dissertação foram utilizados 2 instrumentos desta bateria que avaliavam as funções executivas: o Wisconsin Card Sorting Test e o Category Test (ambos em suas versões computadorizadas), e 1 questionário, o Questionário de Atividades da Vida Diária (anexo 4).

4.2.1 Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (TWCC).

O Wisconsin Card Sorting Test pode ser aplicado em sujeitos com idade entre 6 anos e 5 meses e 89 anos (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Em sua versão mais utilizada, tanto na clínica quanto em pesquisas, o TWCC consiste em 4 cartões estímulos, colocados na frente do participante em uma ordem pré determinada. O primeiro, da esquerda para a direita, contém o desenho de um triângulo vermelho, o segundo com duas estrelas verdes, o terceiro com três cruces amarelas e o quarto com quatro círculos azuis. Ao sujeito são entregues dois baralhos com 64 cartões resposta cada um, sendo que cada cartão tem desenhos semelhantes aos dos cartões estímulo, variando na cor, forma geométrica e número. É solicitado ao participante que combine cada cartão do baralho com um dos cartões estímulos e após cada combinação é dado o feedback de certo ou errado. Não há limite de tempo para a aplicação do teste (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Na versão computadorizada de 64 cartas, assim como na versão do baralho, cada cartão resposta é único em termos de forma geométrica (triângulo, cruz, estrela ou círculo), número (um, dois, três ou quatro figuras) e cor (vermelho, verde, amarelo ou azul). Neste caso os 4 cartões estímulo aparecem na parte superior da tela do computador, e o participante deve associar os cartões resposta que aparecem na parte inferior da tela aos cartões estímulo, através de um clique no mouse no espaço abaixo do cartão estímulo escolhido, ou apertando uma tecla do computador que corresponda a um dos estímulos. Após cada tentativa o computador emite um feedback “escrito” e/ou “sonoro” de “certo” ou “errado”. O programa do computador, a cada tentativa, registra qual dos três princípios o participante adotou. Pesquisas comparando as duas formas de administração do teste (padrão e computadorizada) não têm encontrado diferenças significativas nas medidas dos resultados, exceto no número de tentativas para completar a primeira categoria (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006).

. Assim como na versão com baralhos, a primeira categoria é a cor, depois a forma e por último o número, retornando para cor novamente. O princípio muda após 10 acertos consecutivos, e sem aviso para o participante. O teste é encerrado quando 6 categorias são completas (cor, forma, número, cor, forma, número) ou quando os 64 cartões são classificados pelo participante (Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Os participantes recebem apenas informações essenciais para realização da tarefa. Não é dada nenhuma indicação de qual é o princípio adotado em nenhum momento, mesmo quando o princípio é modificado (após uma categoria completa), o participante não é alertado. Apenas o feedback “certo” ou “errado” é dado após cada classificação (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006). O tempo médio de aplicação do TWCC é de 15 a 30 minutos.

Este teste apresenta um número variado de medidas de resultados dependendo do tipo de pontuação adotada. Para esta dissertação foram analisados os seguintes: (1) Número de categorias completas: indica o número total de princípios corretamente completos, sendo

que cada ponto é a cada 10 combinações corretas; (2) Falha de manutenção do conjunto: referente a incapacidade de completar uma categoria. Ocorre quando o participante tem 5 acertos consecutivos e muda a estratégia de combinação; (3) Erros perseverativos: erros de combinação por um mesmo princípio mesmo após o feedback negativo (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Lezak, Howieson, e cols., 2004; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

As tabelas normativas do TWCC adotam, em sua maioria, as pontuações ponderadas dos critérios de pontuação ($M = 100$, $SD=15$) e T score ($M = 50$, $SD = 10$), sendo assim, para a maioria dos resultados para a população adulta, uma pontuação ponderada de 89 ou inferior ou um escore T de 39 ou inferior, apontam para um déficit nas funções executivas. O escore que se refere ao número de categorias completas é calculado através da contagem das categorias (cor, forma, número) que foram completadas, o escore que se refere a falha de manutenção é calculado através da contagem do número de vezes que o sujeito muda a estratégia de combinação após 5 acertos consecutivos (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006). Neste estudo, as tabelas normativas adotadas para a amostra foram as americanas, uma vez que o manual brasileiro não apresenta normas para adultos dentro da faixa etária dos participantes desta pesquisa.

Heaton, Chelune, Talley, Kay, e Curtiss (1993) citam uma sensibilidade do teste para lesões do lobo frontal. Com relação à confiabilidade interna para o teste em sua versão de baralho, o manual de Heaton (1993) relata um coeficiente adequado com intervalo de confiança entre 0,37 e 0,72. Estudos apontam uma baixa à moderada confiabilidade, e estabilidade do teste-reteste no intervalo de um ano, para adultos normais. Foram encontrados coeficientes de correlação com um intervalo de 0,12 á 0,65, dependendo do critério de pontuação analisado. (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Uma correlação forte intra e inter-examinador foi encontrada na pontuação do teste. O coeficiente de confiabilidade inter-examinador chegou a 0,93 para alguns fatores (Heaton, Chelune, e cols., 1993). Heaton, Chelune, e cols. (1993) citam uma validade concorrente

adequada do teste assim como a validade de construto do TWCC como medida de funções executivas e disfunções do lobo frontal é adequada. O teste apresenta sensibilidade e especificidade moderadas tornando-o eficaz para discriminar sujeitos saudáveis (controle) de pacientes com lesão cerebral (a discriminação foi de cerca de 71% em todos os fatores de pontuação) (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

A análise fatorial do TWCC cita, no geral, três fatores: capacidade de mudança de conceito, manutenção da resposta e capacidade de resolução de problemas/teste de hipóteses (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006). Sobre a relação com outras medidas o TWCC apresenta uma relação baixa com a Escala de QI. Sobre a validade ecológica, o TWCC pode ser um preditor para a capacidade de realizar atividades da vida diária e o resultado deste teste pode ser usado para detectar simulação de doenças (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Estudos clínicos sugerem que um desempenho inferior no TWCC é associado à disfunções do córtex pré-frontal e de funções executivas, sendo este sensível na discriminação de controles e pacientes com algum dano neurológico (Heaton, Chelune, e cols., 1993; Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

4.2.2 Teste de Categorias (TC)

A versão para adultos foi desenvolvida para avaliar sujeitos com idade entre 15 anos e seis meses ou mais, embora os dados normativos sejam para indivíduos entre 20 e 85 anos. Versões intermediárias são aplicadas em sujeitos com 9 a 15 anos, e uma versão infantil é utilizada em crianças com idade entre 5 e 8 anos (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Na versão computadorizada o sujeito deve encontrar o principio por trás de cada subteste através da escolha de um dos quatro estímulos apresentados na tela. O sujeito realiza a tarefa pressionando uma das quatro teclas do computador numeradas como 1, 2, 3 ou 4, correspondente aos 4 estímulos, ordenados da esquerda para a direita. A cada resposta certa o computador emite o som de “badaladas harmônicas”, enquanto a cada resposta errada uma “buzina desagradável” é emitida. Desta forma, a cada tentativa, o

participante tem o feedback de sua resposta. O fim de cada subteste é seguido por um slide em branco, e o examinador segue com as instruções para o próximo subteste (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Como regra geral, as instruções podem ser repetidas no decorrer do teste, se o examinador assim achar necessário. Isto é feito para que o participante entenda claramente a tarefa. Os princípios nunca são revelados ao participante, mas quando o desempenho na tarefa é muito deficiente o examinador pode atentar o participante para analisar a figura com mais cuidado, e até solicitar para que este descreva o que esta vendo. Não há limite de tempo para a aplicação do teste (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006). Em média, o tempo de aplicação do TC em sua versão de 208 estímulos para adultos é de 40 minutos.

Para a pontuação do TC total de erros é registrado. A pontuação bruta dos erros deve ser convertida para escore T e comparada aos resultados presentes nas normas (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Em relação a outras medidas, a pontuação total do TC apresenta uma relação moderada com a Escala de QI e particularmente com os subtestes de execução. A partir de análise fatorial, observa-se que o TC apresenta pelo menos dois fatores, posição espacial, que abrange os subtestes III, IV e VII; e raciocínio proporcional, os subtestes V e VI (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Achados clínicos sugerem que o TC é sensível para vários distúrbios cerebrais, incluindo aqueles que afetam o lobo frontal, sendo o terceiro teste mais utilizado na avaliação das funções executivas. No que se refere à detecção de simulação de déficits, um número excessivo de erros nos subtestes I, II e VII são um indicativo desta simulação (Mitrushina, Boone, e cols., 2005; e Strauss, Sherman, e cols., 2006).

4.2.3 Questionário de Atividades da Vida Diária

Este questionário avalia a funcionalidade do indivíduo. Dois tipos de habilidades funcionais são avaliados, as atividades da vida diária (AVD), que se caracterizam principalmente pela avaliação de atividades que envolvem autocuidado, como alimentação,

banho, ir ao banheiro, vestimenta, e as atividades da vida diária instrumentais (AVDI) que são atividades mais complexas e que utilizam habilidades cognitivas incluindo atividades como: gestão de medicamentos, gestão de finanças, utilização do telefone e de transporte, manutenção da casa (limpeza e reparos), cuidados com os filhos, preparo de refeições, entre outros (Strauss, Sherman, e cols., 2006).

Nesta pesquisa o questionário foi composto de 20 questões e foi respondido pelo próprio participante. O tempo médio de administração é aproximadamente 10 minutos e a pontuação do questionário na versão utilizada neste estudo, varia de 0 (totalmente independente) a 3 (completamente dependente) para cada item (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

4.3 PROCEDIMENTOS

O recrutamento do grupo experimental foi realizado através dos seguintes recursos:

- Pacientes que já são acompanhados pela Secretaria Municipal de Saúde, foram convidados durante reuniões do grupo de adesão.
- Pacientes dos ambulatórios do Hospital das Clínicas foram convidados.
- Pacientes de outros serviços que fizeram exame de genotipagem e tem subtipo B ou C identificado, foram convidados por telefone para participar da pesquisa
- Participantes de ONGs de soropositivos de Curitiba e região metropolitana.
- Pacientes que freqüentam os ambulatórios do Centro Regional Metropolitano e Centros de Orientação e Aconselhamento (COA).
- Pacientes participantes da pesquisa indicaram outras pessoas soropositivas.

O diagnóstico do HIV foi feito de acordo com a Portaria N° 151 de 14 de outubro de 2009 do Ministério da Saúde.

Todos os participantes do grupo experimental foram submetidos à coleta de sangue e de LCR, sendo a equipe médica a responsável por esta coleta.

O sangue venoso foi coletado por meio de punção venosa periférica utilizando sistema de *vacutainer*. Utilizou-se o anticoagulante ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA) para realização do hemograma, contagem de linfócitos T CD4+ e CD8+, quantificação do RNA do

HIV-1; e o anticoagulante ácido citrato dextrose (ACD) para genotipagem viral. A determinação dos linfócitos T CD4+ e CD8+ foi realizada no laboratório de Imunogenética do HC-UFPR. Realizou-se ainda a quantificação do RNA do HIV-1 no plasma e LCR e finalmente, as amostras foram genotipadas para identificação do subtipo do HIV-1 responsável pela infecção (Rotta, 2011).

Para obtenção do LCR, realizou-se punção lombar, com técnica asséptica, utilizando agulha não traumática para prevenir cefaléia pós-punção, por neurologista treinado. O LCR foi coletado sem anticoagulante. Foram realizados os exames de VDRL pelo método de aglutinação e a quantificação do RNA do HIV-1 pelo método de bDNA (Rotta, 2011).

Para genotipagem do vírus para a divisão entre subtipos B e C algumas amostras foram sequenciadas pelo Laboratório da Prefeitura de Curitiba, que realiza a genotipagem através do método de sequenciamento da região genômica *pol*, com o kit comercial TRUGENE HIV-1, *OpenGene® DNA Sequencing Systems* (Siemens Healthcare Diagnostics, EUA). A genotipagem baseou-se na caracterização das regiões da protease (região total, incluindo os nucleotídeos 10-297) e transcriptase reversa (região parcial, incluindo os nucleotídeos 294-741) (Rotta, 2011).

Os sujeitos do grupo experimental foram avaliados clinicamente, por médico infectologista, que analisou a presença de infecções oportunistas relacionadas ao HIV, o estado imunológico (contagem de linfócitos T CD4+ nadir) e antirretrovirais em uso.

O recrutamento do grupo controle, por sua vez, foi realizado através da listagem de doadores do Banco de sangue do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná e do Hemepar. Uma vez identificados, estes sujeitos foram contatados por telefone e convidados a participar da pesquisa.

Os recrutados que aceitaram participar do estudo, de ambos os grupos, foram informados sobre os objetivos gerais da pesquisa, assim como suas etapas, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Após esta assinatura o participante passa por três etapas do estudo: Consultas neurológicas e exames clínicos; avaliação psiquiátrica; e avaliação neuropsicológica.

A avaliação neuropsicológica da pesquisa maior foi composta de um protocolo de testes e questionários organizados para a realização da mesma. Os testes que compõe este protocolo estão listados no anexo 5.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística do desempenho na função de flexibilidade cognitiva entre os grupos utilizou a média da soma dos erros totais no TC de ambos os grupos e a média do número total de erros perseverativos, número de categorias completas e número de falha de manutenção do contexto, todos em seus escores brutos do TWCC.

Para realizar as análises estatísticas deste estudo o nível de significância adotado foi de $\alpha = 0,05$ para a aplicação dos testes estatísticos. Primeiramente foi feita uma análise descritiva (média, desvio padrão, frequência, máximo e mínimo) dos dados demográficos e dos resultados dos testes neuropsicológicos e do questionário. As pontuações dos grupos em ambos os testes e no questionário de atividades da vida diária foram analisadas segundo o teste U de Mann-Whitney para amostras não paramétricas e independentes. Os escores dos testes também foram comparados estatisticamente entre os subtipos do HIV, B e C. Foram feitas correlações entre os testes e o questionário e dados clínicos do grupo 1, para tal, utilizou-se a correlação de Spearman.

A seguir são apresentados os resultados deste trabalho.

5 RESULTADOS

Os resultados deste estudo serão apresentados em duas partes. Primeiramente as análises feitas nos grupos 1 e 2, e posteriormente as análises feitas com os subtipos de HIV.

5.1 INVESTIGAÇÃO DO DESEMPENHO DO GRUPO DE PESSOAS COM HIV EM PROVAS DE FE E NO QUESTIONÁRIO AVD

Primeiramente foi realizado o tratamento dos dados, e foram excluídos os resultados de 5 sujeitos do escore falha de manutenção, e de 3 sujeitos do total de erros perseverativos por se tratarem de *outliers*. Para esta investigação foi calculada a média de erros no TC, e os escores médios do TWCC. A análise estatística dos dados utilizando teste U de Mann-Whitney apontou diferença significativa entre os grupos nas médias do total de erros do TC ($U = -2,670$; $\text{sig} = 0,08$) e no número de categorias completadas do TWCC ($z = -2,22$; $\text{sig} = 0,02$).

Foi feita uma análise estatística do questionário de Atividades da Vida Diária no momento atual (no último mês), e em seu melhor funcionamento (antes), para verificar se o HIV está interferindo no dia-a-dia do sujeito. Também foram comparadas as médias das diferenças entre o “agora” e o “antes” deste questionário. Após o tratamento dos dados, foram excluídos da amostra do AVD antes 5 participantes; do AVD agora 5 participantes e da diferença entre os dois 10 participantes, por se tratarem de *outliers*. A análise estatística dos dados utilizando teste U de Mann-Whitney apontou diferenças significativas entre as médias dos grupos experimental e controle nos escores do AVD agora ($U = -4,62$; $p = 0,001$) e na diferença entre o agora e o antes ($U = -4,70$; $p = 0,001$). As análises comparativas dos grupos estão presentes na Tabela 3.

Tabela 3

Comparação do desempenho dos grupos nos testes TC, TWCC e no AVD.

	HIV +	HIV -		
Testes	M /DP (n)	M/DP (n)	U	p
TC	n = 53	n=46		
Erros totais	79,36/26,99	63,98/28,83	-2,670	0,008*
TWCC	n=55	n=46		
Erros perseverativos	13,23/6,8(52)	11,43/5,86(46)	-1,216	0,224
Categorias completadas	1,56 /1,40(55)	2,20 /1,47(46)	-2,229	0,026*
Falha de Manutenção	0,39 /0,63(51)	0,57/0,69(46)	-1,391	0,164
AVD	n=54	n=46		
Agora	5,47/3,61(51)	2,53 /1,53(45)	-4,622	0,001*
Antes	3,12/1,75(51)	2,49 /1,57(45)	-1,867	0,062
Diferença	1,43/2,11(49)	0,00 (41)	-4,708	0,001*

TC, Category Test; TWCC, Wisconsin Card Sorting Test; AVD, Questionário de Atividades da Vida Diária. Nota: p=0,05

O desempenho dos grupos nos testes também foi analisado pelo escore T dos mesmos para comparações com a norma americana. Os resultados desta análise estão expostos na tabela 4.

Tabela 4

Média do score T dos grupos nos testes TWCC e TC

	HIV+	HIV-
Testes	M (DP)	M(DP)
TC	n=34	n=31
Erros totais	39,59 (9,99)	44,26 (11,71)
TWCC	n=53	n=46
Erros perseverativos	40,64 (8,63)	44,61 (7,33)

TC, Category Test; TWCC, Wisconsin Card Sorting Test

5.2 ANÁLISE RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES AS PROVAS DE FE E O QUESTIONÁRIO AVD

Para comparar o CD4 com o número de erros totais do TC, foi realizada uma correlação bivariada de Spearman. Foi realizada também esta correlação entre o CD4 e os escores do TWCC. A correlação bivariada de Spearman também foi analisada para estas medidas e a carga viral, tanto no plasma quanto no líquido cefalorraquidiano. Uma correlação baixa e

significativa foi observada entre a com os erros perseverativos e a carga viral no plasma (Erros perseverativos: $r = 0,29$, $p = 0,03$).

Os escores do questionário de atividades da vida diária também foram correlacionados com a carga viral e com o CD4. A medida do CD4 apresentou uma correlação significativa com o “agora” do questionário de $r = -0,29$, ($p = 0,03$). Tais análises estão descritas na Tabela 5.

Tabela 5

Correlações entre CD4 e CV, os testes e o AVD.

	CD4		Cvplasma		CvLCR	
	r	p	r	p	r	p
CT						
Erros totais (n=51)	0,03	0,79	-0,07	0,62	0,25	0,86
WCST						
Erros perseverativos (n=53)	-0,14	0,29	0,29	0,03	0,23	0,09
Categorias completadas (n=50)	-0,16	0,25	0,13	0,33	0,06	0,65
Falha de Manutenção (n=51)	0,01	0,94	0,34	0,81	0,06	0,63
AVD						
Agora (n=55)	-0,28	0,03	0,10	0,45	0,16	0,21
Antes(n=55)	-0,04	0,77	-0,14	0,29	-0,19	0,16

TC, Category Test; TWCC, Wisconsin Card Sorting Test; AVD, Questionário de Atividades da Vida Diária.

Foi realizada a análise do desempenho dos testes de flexibilidade cognitiva em relação ao CD4 separando o grupo de HIV+ e dois grupos. Abaixo de 200 cels/ μ l (grupo 1) e acima de 200 cels/ μ l (2). Este número foi o ponto de corte uma vez que um número abaixo de 200 cels/ μ l está correlacionado com alterações neurológicas (Ellis, 1997). A análise estatística dos dados utilizando teste U de Mann-Whitney não apontou diferença significativa para nenhum dos escores analisados.

A média dos escores do questionário AVD agora e a diferença entre o agora e o antes também foram comparadas para os grupos descritos acima. A análise estatística dos dados utilizando teste U de Mann-Whitney também não encontrou apontou diferenças significativas

entre as médias dos grupos no escore do agora e na diferença entre o agora e o antes. As análises comparativas dos grupos estão presentes na Tabela 6.

Tabela 6

Comparação entre os testes e as AVDs em função do CD4

	<200 cels/ μ l	>200 cels/ μ l		
Testes	M /DP (n)	M/DP (n)	U	p
TC	n = 15	n=36		
Erros totais	79,27/25,13	78,97/25,41	-0,031	0,975
TWCC				
Erros perseverativos	16,19/10,29(16)	13,89/8,37(37)	-0,689	0,491
Categorias completadas	1,60 /1,29(15)	1,29 /1,34(35)	-0,914	0,361
Falha de Manutenção	0,47 /0,74(15)	0,44/0,73(36)	-0,087	0,931
AVD				
Agora	6,40/4,57(15)	5,68/3,98(38)	-0,546	0,585
Diferença	2,60/3,99(15)	2,21/3,27 (39)	-0,636	0,525

TC, Category Test; TWCC, Wisconsin Card Sorting Test; AVD, Questionário de Atividades da Vida Diária. Nota: p=0,05

5.3 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE OS SUBTIPOS B E C AS PROVAS DE FE E O QUESTIONÁRIO AVD

Foram realizadas análises estatísticas para comparar o desempenho dos subgrupos nos testes de flexibilidade cognitiva, e no AVD. Os dados foram tratados e os *outliers* retirados. Do escore do TC, dos erros perseverativos do TWCC, foi retirado 1 participante, do número de categorias completadas e da falha de manutenção do contexto, também do TCWW, foram retirados respectivamente o escore de 4 e 3 participantes. As médias dos sujeitos HIV+ dos subtipos B e C no TC e os escores médios deste grupo no TWCC assim como a pontuação média do questionário das AVDs foram comparadas estatisticamente através do teste U de Mann-Whitney. Não foi encontrada diferença significativa entre o desempenho nos testes e no AVD, porém, entre os testes, encontrou-se uma diferença significativa entre o número de categorias completadas nos subtipos de HIV ($z = -2,872$; $p = 0,004$). Os resultados destas análises estão presentes na Tabela 7.

Tabela 7

Desempenho dos subgrupos nos testes TC, TWCC e no AVD.

	B	C		
	M/DP(n)	M/DP(n)	U	p
TC	n=21	n=19		
Erros totais	83,33/22,75	79,89/25,88	-0,379	0,704
TWCC				
Erros perseverativos	15,17/8,63(23)	14,84/7,93(19)	-0,025	0,980
Categorias completadas	0,65/0,59(20)	1,84 /1,42(19)	-2,872	0,004*
Falha de Manutenção	0,38/0,65(24)	0,31/0,60(16)	-0,300	0,764
AVD				
Agora	5,87/4,18(23)	6,44/4,64(18)	-0,265	0,791
Diferença	3,04/4,26(24)	2,17/2,95(18)	-0,408	0,683

TC, Category Test; TWCC, Wisconsin Card Sorting Test; AVD, Questionário de Atividades da Vida Diária. Nota: p=0,05

A seguir serão apresentadas a discussão e as conclusões desta dissertação.

6 DISCUSSÃO

A amostra do estudo reflete a realidade da infecção do HIV no Brasil. Observa-se uma tendência a “igualdade” da incidência do vírus entre os sexos. De acordo com UNAIDS (2010), a incidência de casos entre a população masculina vem decrescendo, por outro lado, na população feminina o número de casos vem aumentando e entre pessoas acima de 50 anos também, alguns sujeitos desta pesquisa fazem parte desta faixa etária. No que diz respeito ao comportamento de risco para a infecção por HIV, a alta taxa de sujeitos que relataram a relação heterossexual também é encontrada na literatura, pois, a epidemia do HIV vem crescendo entre os heterossexuais. É importante ressaltar que neste estudo somando-se o percentual de relatos do comportamento de risco por relação sexual heterossexual e de homens que fazer sexo com homens, obtém-se que 82,46 % adquiriram o vírus através das relação sexual sem preservativo. Este dado levanta a questão da eficácia das campanhas brasileiras para o uso do preservativo, assim como o investimento nas mesmas.

A frequência dos subtipos do vírus da amostra segue o padrão da Região Sul do Brasil, na qual o subtipo B é o responsável pelo maior número de infecções, seguido pelo subtipo C, e pelo F, em menor número (Soares, Oliveira, Brindeiro, Diaz, Sabino, Brigido, Pires, Morgado, Dantas, Barreira, Teixeira, Cassol, & Tanuri, 2003). Este dado reflete a propagação do subtipo C pelo sul do Brasil, e uma provável mudança no perfil da população infectada, (Raboni, Almeida, e cols., 2010), e também reforça que devido a sua genética diferente os subtipos apresentam diferentes características transmissibilidade variando sua frequência de segunda as características população afetada.

6.1 O DESEMPENHO DE ADULTOS HIV + EM PROVAS DE FUNÇÕES EXECUTIVAS

O objetivo deste estudo foi investigar o desempenho de adultos infectados com HIV em provas de funções executivas, mais especificamente a flexibilidade cognitiva, através dos testes TWCC e do TC. Após a análise dos resultados encontrou-se diferença significativa entre o desempenho de pessoas infectadas pelo HIV e o grupo sem HIV em duas das quatro medidas da FE flexibilidade cognitiva estudadas, sendo o desempenho

significativamente inferior o do grupo de HIV+. Tais achados convergem com estudos realizados em diferentes localidades que encontraram um déficit cognitivo global em pacientes com HIV, quando comparados aos controles, e um déficit também específico nas funções executivas (Robertson, Liner, e cols., 2009). Em um estudo realizado na China sobre o efeito do HIV na cognição, observaram-se déficits em diversas funções cognitivas, inclusive nas FE (Cysique, Huan Jin, e cols. 2007). Resultados semelhantes foram encontrados em Uganda, na África Subsaariana, onde diferenças significativas foram encontradas nas funções executivas de sujeitos HIV+, quando comparados aos HIV- (Robertson, Nakasujja, e cols., 2007). Tais déficits implicam em consequências para a vida cotidiana dessas pessoas, uma vez que, problemas na flexibilidade cognitiva podem levar a dificuldades de adaptação do comportamento às necessidades ou às modificações do ambiente externo.

Este comprometimento é esperado, uma vez que o HIV “afeta” estruturas subcorticais e zonas de massa branca. Uma das regiões mais afetadas pela ação do vírus é o sistema fronto-estriado-talâmico, assim como o córtex pré-frontal (Scoat, Schweinsburg, e cols. 2011; Woods, Moore, Webber e cols., 2009). Netto, Greca, e cols. (2011) a partir de um estudo de neuroimagem e avaliação neuropsicológica das FE em pacientes do Rio de Janeiro, infectados com HIV, relatam que déficits nestas funções estão relacionados com a redução da espessura cortical das regiões frontais, sendo que desempenhos do TWCC apresentam uma correlação moderada a forte com a espessura das regiões pré-centrais e orbitofrontal lateral. Tendo em vista que as FE têm uma importante ligação com o córtex pré-frontal e com outras estruturas subcorticais, como os núcleos da base, o funcionamento destas funções fica comprometido com a ação do vírus no SNC, uma vez que esta ação tem como consequência a morte neuronal.

Estes resultados sugerem que a avaliação das FE através do TWCC e do TC deve fazer parte das avaliações realizadas nos centros de atendimentos para pessoas que vivem com HIV, uma vez que perdas cognitivas ao longo da vida destes pacientes devem ser periodicamente monitoradas.

A utilização dos testes *Teste Winconsin de Classificação de Cartas* e/ou do *Teste de Categorias* para a avaliação das Funções executivas em pacientes com HIV foi encontrada em diversas baterias neuropsicológicas desenvolvidas para esta população, justificando a escolha dos mesmos para esta pesquisa (Robertson, Liner, & Heaton, 2009).

Neste trabalho, utilizou-se as versões computadorizadas dos testes. Cada vez mais estudos vêm fazendo uso deste tipo de testagem, sendo encontradas até mesmo baterias neuropsicológicas completas computadorizadas (Gonzalez, Heaton, Moore, Letendre, Ellis, Wolfson, Marcotte, Cherner, Rippeth, & Grant, 2003). Algumas das vantagens da utilização dos testes informatizados são: a) padronização, uma vez que a aplicação e correção seguem um procedimento automatizado, garantindo um procedimento igual para todos os avaliados; b) capacidade e rapidez de armazenamento, os dados do são diretamente armazenados, assim como as variáveis que descrevem a conduta do examinando no decorrer da avaliação (tempo de resposta de cada item, itens não respondidos, respondidos errados); c) facilidade e rapidez de pontuação, é possível se obter de forma imediata, automática, padronizada, e precisa, a pontuação dos testes; d) obtenção imediata de relatórios padronizados, tais relatórios apresentam, usualmente, uma descrição dos resultados, podendo conter a transformação das pontuações brutas em pontuações das tabelas normativas dos testes (Prieto, 2010; Gonzalez, Heaton, Moore, Letendre, Ellis, Wolfson, Marcotte, Cherner, Rippeth, & Grant, 2003). Tais vantagens são encontradas nas versões computadorizadas do TWCC e do TC, além disso, segundo Mitrushina, Boone, e cols. (2005) e Strauss, Sherman, e Spreen (2006) destacam que não foram encontradas diferenças significativas entre a pontuação da versão computadorizada do TWCC e do TC.

Alguns avaliandos, no primeiro momento, alegaram carência de experiência com computadores e falta de competência necessária para a execução correta do teste, porém, após as instruções dos testes e a forma simples de registro das respostas (o uso do teclado), no geral, estes não apresentaram dificuldades no que diz respeito à execução da tarefa pelo computador. Prieto (2010) cita que estudos sobre a comparação entre testes computadorizados e nas versões de papel apresentam resultados contraditórios, alguns não

encontram diferenças significativas entre o grau de ansiedade, outros apresentam uma atitude positiva frente ao uso dos computadores e outros relatam um nível de ansiedade maior. Um estudo que utilizou o TWCC o TC em sujeitos infectados pelo HIV não encontrou significância estatística no efeito do uso do computador na execução dos testes (Kanmogne, Kuate, e cols., 2010). Estes estudos reforçam que a utilização de testes em suas versões computadorizadas, em diferentes populações, inclusive em pessoas que vivem com HIV, tendem a não afetar significativamente o nível de ansiedade dos participantes, o que poderia influenciar no desempenho dos mesmos nas tarefas estudadas, e no caso deste estudo, das FE.

Os testes TWCC e TC em suas versões computadorizadas, assim como no presente estudo, foram utilizados em um estudo em Camarões, na África, como medida do TWCC, foi utilizado o número de erros perseverativos, e no TC o número total de erros, comparados com o grupo controle e com a norma do teste, o grupo HIV+ apresentou um desempenho significativamente inferior nos dois testes (Kanmogne, Kuate, e cols., 2010). No presente estudo não houve diferença significativa no número de erros perseverativos no TWCC, isto pode ter ocorrido devido às diferenças culturais entre as amostras, pelo subtipo de HIV prevalente na amostra, que são diferentes. Outro dado que pode justificar este resultado são características demográficas da amostra do presente estudo, escolaridade média e idade da amostra, uma vez que nível de escolaridade para os adultos influencia na pontuação do TWCC na maioria dos escores. Outro dado que pode ter influenciado neste resultado são as baixas medianas encontradas de CV, e uma mediana de CD4 acima de 200 cels/ μ l, para o presente estudo, tal dado será discutido na posteriormente. A comparação entre os score T da amostra deste estudo com as normas americanas indica que tanto o grupo controle quanto o grupo de pesquisa não apresentaram um desempenho diferente ao da norma do teste utilizada. Esta observação sugere que para a população brasileira, estes testes recebem pouca influência cultural, e que no caso do Brasil, pode-se usar as normas americanas, embora seja mais adequado a criação de uma norma brasileira devido as diversidades culturais e demográficas entre as populações.

6.2 DESEMPENHO DOS SUJEITOS SEPARADOS POR SUBTIPO B E C DE HIV

O desempenho dos sujeitos infectados por HIV separados pelos subgrupos foi significativamente diferente quanto ao número de categorias completadas. O subtipo B apresentou um desempenho significativamente inferior neste escore quando comparado ao subtipo C. Isto ocorre uma vez que os subtipos de HIV apresentam uma estrutura genética diferente, e tendem a agir de uma forma particular no organismo como um todo e no SNC. É possível notar um desempenho melhor, mesmo que não significativo dos indivíduos do subtipo C, nas demais medidas de flexibilidade cognitiva, na amostra do presente estudo. Este resultado converge com Ranga, Shankarappa, e cols, (2004), que sugere que este subtipo parece estar menos relacionado com alterações neurológicas diretamente associadas com o HIV, embora elas sejam observadas. Em um estudo realizado na Índia, onde o subtipo C é o de maior prevalência, observou-se um comprometimento significativo das FE, quando comparado ao grupo controle, tal resultado sugere que este subtipo provoca déficits cognitivos, assim como os outros subtipos (Yepthomi, Paul, e cols., 2006), porém, estes não são tão significativos quanto de outros subtipos, como sugerem os resultados do presente estudo.

A diferença significativa entre a ação dos subtipos de HIV e os declínios neuropsicológicos e danos neurológicos foi encontrada por Sacktor, Nakasuja, Skolavsk, Rezapour, Robertson, Musisi, Katabira, Ronald, Clifford, Laevendecker, e Quinn (2009), que ressaltaram uma tendência maior de declínios cognitivos e maior frequência de demência associada ao HIV em pacientes com o subtipo D do HIV em comparação com o subtipo A na África. Os estudos comparando os impactos entre os diferentes subtipos de HIV no SNC são escassos, e muito importantes, uma vez que, devido a sua diferença genética a ação no SNC pode ser diferente e a medicação pode ser mais específica e eficaz para um subtipo do que para outro, assim como as abordagens de reabilitação neuropsicológica.

6.3 RELAÇÃO ENTRE BIOMARCADORES DE HIV E DESEMPENHO NOS TESTES DE FE

A correlação entre os biomarcadores, contagem de CD4 e CV no licor e no sangue, e os testes de FE apresentaram uma correlação quase nula, levantando a hipótese de que o grau

de imunossupressão, (refletido pela contagem CD4) no caso da amostra deste estudo, não apresentou uma relação significativa com déficits NP. Este resultado vai de encontro com outros estudos citados na literatura (Heaton, Grant, e cols., 1995; Yephthomi, Paul, e cols., 2006). Um estudo, realizado por Tozzi, Balestra, Bellaganba, Corpolongo, Salavadori, Visco-Comandini, Vlassi, Giulianelli, Galgani, Antinori, e Narciso (2007), que também não encontraram uma relação entre os biomarcadores e os déficits, em pacientes com persistência de declínio NP mesmo após o uso dos antiretrovirais. Por outro lado, os déficits na FE de flexibilidade cognitiva podem não ter sido encontrados na amostra desta dissertação uma vez que a mediana do CD4 foi maior do que 200 cels/ μ l, e a carga viral tanto no sangue quanto no LCR estar inferior a 50 cels/ μ l, estes dados sugerem uma carga viral baixa, indetectável, tanto no “corpo” como em todo o quanto no SNC, o que leva a uma menor exposição do organismo ao vírus e uma menor morte neuronal. Yephthomi, Paul, Vallabhaneni, Kumarasmy, Tate, Solomon, e Flanigan (2006), ressaltam que, pacientes HIV+ com o com um grau avançado de imunossupressão (contagem de CD4 no sangue muito baixa, alguns menos do que 50), apresentam um desempenho pior do que os controles em tarefas de memória verbal e visual, habilidade motora, FE (flexibilidade cognitiva) e habilidade visuoespacial. Segundo Ellis (2002), níveis de carga viral no LCR acima de 200 cels/ μ l é um preditor para dano neurocognitivo. Com isto ressalta-se a importância de um monitoramento periódico dos biomarcadores nos HIV+ para evitar ou retardar a progressão dos danos cognitivos.

Outro dado observado foi uma correção negativa entre CD4 e o questionário de atividades da vida diária. Sabendo-se que este questionário mede o grau de independência do sujeito nas atividades da vida diária, é de se esperar que com o aumento do grau de imunossupressão, que traz debilidades clínicas e físicas, como as co-infecções, e as doenças oportunistas, o grau de dependência aumente. Deste modo, o questionário das AVDs pode ser um instrumento que auxilia na investigação das fases da infecção por HIV, podendo ser incluído nos protocolos de avaliação como uma medida preditiva tanto de déficits neuropsicológicos, quanto do estado de saúde geral do paciente.

6.4 RELAÇÃO DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA E A INFECÇÃO PELO HIV

Neste estudo, encontrou-se diferença estatística significativa entre os grupos HIV+ e – com relação ao questionário de atividades da vida diária, tendo em vista a situação atual e a diferença entre o atual e o antes, sendo que no grupo dos infectados pelo HIV observou-se um comprometimento destas atividades. Estes dados sugerem um impacto na funcionalidade e na independência do sujeito como um todo, ou seja, pacientes infectados com HIV tendem a ser mais dependentes de outras pessoas na realização de tarefas cotidianas que envolvem desde tarefas de auto-cuidados às mais complexas, Estudos apresentaram resultados semelhantes nos quais as AVD e a funcionalidade cotidiana do sujeito portador de HIV se encontram afetadas, quando comparadas a um grupo controle (Heaton, Marcotte, e cols., 2004; Scott, Woods, Vigil, Heaton, Grant, Ellis,& Marcotte,2011; Scoot, Schweinbusrg, e cols., 2011).

Em seus estudos Heaton, e cols. (1995 e 2004) observaram que pacientes com HIV e com prejuízo neuropsicológico apresentam um desempenho significativamente pior nas tarefas que medem a “funcionalidade” do sujeito no dia-a-dia. Estudos citam também que uma vez que o déficit abrange as FE, os resultados nos instrumentos “funcionais” é pior, afetando o trabalho, gestão financeira e medicamentosa. (Hinkin, Castellon, Durvasula, Hardy, Lam, Mason, Thrasher, Goetz, & Stefaniak, 2002; Hinkin, Hardy, Mason, Castellon, Durvasula, Lam, & Stefaniak, 2004; Cysique, Jin e cols., 2007; Gorp, Baerwald, Ferrando, McElhiney, e Rabkin (1999). Tais achados são esperados, uma vez que algumas das AVD, como por exemplo a gestão financeira e o uso de medicamentos requerem habilidades pertinentes as FE, que se apresentam prejudicadas em pessoas com HIV+ na presente dissertação.

Tendo em vista o desempenho prejudicado nas AVDs e nos testes (1 DP abaixo da norma americana), a população deste estudo se classificaria, segundo a HAND (Antinori, Arendt,e cols. 2007) com Transtorno Neurocognitivo Leve associado ao HIV, uma vez que apresenta um declínio de 1 DP na FE estudada e um prejuízo nas funcionalidade cotidiana.

Estes resultados deste estudo mostram que o HIV afeta a qualidade de vida dos sujeitos, muitas vezes por sua relação com as FE. Por isso, é importante que avaliações neuropsicológicas sejam feitas periodicamente com estes sujeitos, para que seja possível acompanhar o desenvolvimento da infecção no SNC, a fim de minimizar ou retardar as consequências neuropsicológicas e para a elaboração de um plano de reabilitação para as funções afetadas, principalmente se estas estão relacionadas com as AVDs, para um aumento da qualidade de vida destes pacientes.

Este estudo apresentou algumas limitações. Não foram feitas comparações no desempenho dos testes nos diferentes estágios da infecção, incluindo os diagnosticados ou não com AIDS. Outra limitação foi não comparar sujeitos deprimidos e não deprimidos no desempenho dos testes, uma vez que a literatura é controversa neste aspecto. Outra limitação foi a dificuldade no recrutamento dos grupos, tanto o controle quanto ao de pesquisa. O fato da avaliação médica e neuropsicológica serem feitas, no geral, em dias diferentes, o que exigia a locomoção do participante mais de uma vez para a coleta de dados, resultou na perda de alguns sujeitos.

Estudos futuros poderiam ser longitudinais a fim de analisar o desempenho cognitivo das FE nas diferentes fases da infecção do HIV. Na mesma população do estudo, uma comparação com outras funções cognitivas pode ser feita para traçar um perfil neuropsicológico mais completo das pessoas que vivem com HIV da região. Poderiam ser desenvolvidos estudos em outros estados brasileiros, para melhor abranger as diferenças demográficas, como de escolaridade, representando melhor a população brasileira.

As principais contribuições do estudo foram analisar a flexibilidade cognitiva em pacientes HIV+ com diferentes subtipos do vírus, de Curitiba e Região metropolitana, assim como o estudo da relação entre os subtipos de HIV e a cognição, e a relação do vírus com as AVD, diretamente ligadas à qualidade de vida dos sujeitos.

7 CONCLUSÕES

As conclusões desta dissertação foram:

- Pessoas infectadas com HIV apresentam um desempenho significativamente inferior ao grupo controle nas médias dos erros totais do TC e no número total de categoria completas do TWCC, sugerindo um déficit na FE de flexibilidade cognitiva. Este déficit pode interferir no desempenho deste grupo em diversas atividades rotineiras que necessitam de uma adaptação ao ambiente ou às mudanças repertório para serem bem sucedidas.
- O desempenho do grupo de pessoas com HIV do subtipo B foi significativamente inferior quando comparado ao grupo com HIV do subtipo C em uma das provas de funções executivas de flexibilidade cognitiva, ressaltando uma possível ação diferenciada vírus HIV do subtipo C nas áreas cerebrais responsáveis por esta função. Deste modo, um trabalho de intervenção neuropsicológica deve ser diferenciado para os dois subtipos.
- Pessoas infectadas por HIV apresentaram um escore significativamente diferente no questionário das AVDs, no agora e na diferença entre o antes e o agora, em relação ao grupo controle, o que sugere um comprometimento das atividades da vida diária das pessoas que vivem com HIV. Tal resultado sugere que as AVD são afetadas pelo ação do HIV no SNC. Este comprometimento acarreta uma diminuição da qualidade de vida dessas pessoas, e por tanto, deve ser avaliado juntamente com as funções cognitivas em uma avaliação neuropsicológica para esta população.
- Não foram encontradas relações significativas entre os biomarcadores analisados (CD4, e carga viral no plasma e no LCR) e os escores analisados dos testes CT e TWCC para o estudo das FE. Sugerindo que nos parâmetros encontrados na amostra, os biomarcadores não influenciam significativamente na flexibilidade cognitiva. Estes biomarcadores devem ser periodicamente analisados avaliar a eficácia do tratamento que tem como um de seus objetivos minimizar os danos ao SNC causados pela infecção do HIV.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albini, A., Benelli, R., Giunciuglio, D., Cai, T., Mariani, G., Ferrini, S.; Noonan (1998). Identification of a novel domain of HIV tat involved in monocyte chemotaxis. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 15895-15900.
- Almeida, S.E.M., Borges, M., Figueira, M., Nunes C.C., & Rossetti, M.L.R. (2009). Alterações metabólicas associadas à terapia antiretroviral em pacientes HIV-positivos. *Revista Saúde Pública* [online], 43(2), 283-290.
- Almeida, S.M., Ribeiro, C.E., Pessa, L.F.C., Moreira, S.D.R., Vidal, L.R., Nogueira, M. B., & Raboni, S.M. (2008). Incidence of neurological manifestations as AIDS defining clinical conditions in Brazil. *BMC Proceedings*, 2(1), 45.
- Almeida, R.A.M.B., Souza, L.R., Calvi, S.A., Ikoma, M.R.V., Silva, V.A., Curi, P.R., & Meira, D.A. (2006). Immune reconstitution in HIV-1 infected patients treated for two years with highly active antiretroviral therapy. *Journal. Venom. Anim. Toxins Incl. Tropical Diseases*. (online), 12 (1), 91-109.
- Al-Khindi, T.; Zakzanis; K. K.; & Gorp, W. G. (2011). Does antiretroviral therapy improve HIV-associated cognitive impairment? A quantitative review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 956,969.
- Ardila, A. (2008). On the evolutionary origins of executive functions. *Brain and Cognition*, 68, 92-99.
- Ariën, K. K., Vanham, G. & Arts, E. J. (2007). Is HIV-1 evolving to a less virulent form in humans? *Nature Reviews Microbiology*, 5, 141-151.
- Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, Dauguet C, Axler-Blin C, Vezinet-Brun F, Rouzioux C, Rozenbaum W, Montagnier L.(1983) Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 220:868-871.
- Baddeley, A.D. (1998). The central executive: a concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 523-526.
- Baddeley, A.D., & Wilson, B. (1988). Frontal amnesia and the dyexecutive syndrome. *Brain and Cognition*, 7, 212-30.
- Banich, M.T. (2009). Executive function: The search for a integrated account. *Current Directions in Psychological Science*, 18(2), 89-94.
- Berger, J. R. & Levy, R. M. (1997). AIDS & the nervous system. Philadelphia: Lippincott - Raven.
- Berger J. R, Brew B. An international screening tool for HIV dementia. *AIDS*. 2005;19:2165-6.
- Boyle, P. A., Paul, R. H., Moser, D. J., & Cohen, R. A. (2004). Executive impairments predict functional declines in vascular dementia. *The Clinical Neuropsychologist*, 18, 75–82
- Brew, B. J., Pemberton, L., Cunningham, P. & Law, M. G. (1997). Levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA in cerebrospinal fluid correlates with AIDS dementia stage. *Journal of Infectious Disease*, 175(4), 963-966.

- Brew, B. J. (2001). *HIV Neurology*. New York: Oxford University Press.
- Brew, B.J. (2004) Evidence for a change in AIDS dementia complex in the era of HAART and the possibility of new forms of AIDS dementia forms. *AIDS*, 18 (1), 75-78.
- Buchalla, C.M., & Cavaleiro, T.R. (2008) A classificação internacional de funcionalidade, incapacidade e saúde e a AIDS: uma proposta de *core set*. *ATCa Fisiátrica*, 15(1), 42-48.
- Burgess, P.W., & Simons, J.S. (2005). Theories of frontal lobe executive function: Clinical applications. In P. W. Halligan & D. T. Wade (Eds.), *Effectiveness of rehabilitation for cognitive deficits* (pp. 211-232). Oxford, MA: Oxford University Press.
- Campos-Sousa, I.S., Campos-Sousa, R.N., Ataíde Jr, L., Soares, M.M.B., & Almeida, K.J. (2010) Executive dysfunction and motor symptoms in Parkinson's disease. *Arquivos Neuropsiquiatria*, 68(2), 246-251.
- Capovilla, A.G.S.(2006). Desenvolvimento e validação de instrumentos neuropsicológicos para avaliar funções executivas. *Avaliação Psicológica*, 5(2), 239-241.
- Capovilla, A.G.S., Assef, E.C.S., & Cozza, H.F.P. (2007). Avaliação neuropsicológica das funções executivas e relação com desatenção de hiperatividade. *Avaliação Psicológica*, 6(1), 51-60.
- Chan-Winer, D. A.; Malloy, P. F.; Boyle, P.A.; Marran, M.; & Sallomay, S. Prediction of functional status from neuropsychological tests in community-dwelling elderly individuals. *Clinical Neuropsychology*, 14, 187-195.
- Cahn-Weiner, D. A., Boyle, P. A., & Malloy, P. F. (2002). Tests of executive function predict instrumental activities of daily living in community-dwelling older individuals. *Applied Neuropsychology*, 9, 187–191.
- Chelune, G.J., Heaton, R.K., & Lehman, R. A. (1986). Neuropsychological as personality correlates of patients complaints of disability. Em: Goldstein, G., Ralph, E., et al. *Advances in clinical neuropsychology*. Vol. 3. New York: Plenum Press.
- Christo, P.P. & Paula, G.(2008) Aspectos neuropsiquiátricos e neuropsicológicos da infecção pelo HIV e da AIDS. Em D. Fuentes, L.F. Malloy-Diniz, C.H.P. Machado, R.M. Consenza e cols.(2008) *Neuropsicologia: teoria e prática* (pp 335-355). Porto Alegre: Artmed.
- Christo, P.P.(2010) Alterações cognitivas na infecção pelo HIV e AIDS. *Revista. Associação Médica Brasileira*, 56 (2), 242-247.
- Clifford, D. B. (2002). AIDS dementia. *Medical Clinics of North America*, 86, 537-550.
- Colombrini, M.R.C., Lopes, M.H.B.M., & Figueiredo, R.M. (2006). Adesão à terapia anti-retroviral para HIV/AIDS. *Revista da Escola de Enfermagem, USP*, 40(4).
- Cunico, W., Gomes, C.R.B., & Vellasco Jr, W.T. (2008). HIV- Recentes avanços na pesquisa de fármacos. *Química Nova*, 31(8), 2111-2117.
- Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional – CREFITO11 (2012). <http://crefito11.org.br/terapia-ocupacional/> acesso em 05/2012.

- Cysique, L. A.; Jin, H.; Franklin, D. R.; Morgan, E. E.; Shi, C.; Yu, X.; Wu, Z.; Taylor, M. J.; Marcotte, T. D.; Letendre, S.; Ake, C.; Grant, I.; & Heaton, R. K. (2007). Neurobehavioral effects of HIV-1 infection in China and the United States: a pilot study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 781-790.
- Damásio, H., Grabowski, T.J., Frank, R., Galaburda, A.M., e Damásio, A.R. (1994) The return of Phineas Gage: The skull of a famous patient yields clues about the brain. *Science* 264: 1102-1105.
- Damásio, A. R. (2010). *O erro de Descartes: Emoção, razão e cérebro humano* (2ª Ed). Tradução: Dora Vicente e Georgina Segurado. São Paulo: Companhia das Letras.
- Santos, F.H. (2004) Funções Executivas. Em V.M. Andrade, F.H. Santos, & O.F.A. Bueno. *Neuropsicologia Hoje* (pp 125-134). São Paulo: Artes Médicas.
- Dubé, B., Benton, T., Cruess, D.E., & Evans, D. L. (2005). Neuropsychiatric manifestations of HIV infection and AIDS. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 30(4), 237-246.
- Ellis, R.; Almeida, S. M. (2007) . NeuroAIDS in Brazil. *Journal of Neurovirology*, v. 13, p. 89-96,
- Ellis, R., Langford, E.M., Masliah, E., Grant, I., Heaton, R., Wong, J., Smith, D., Letendre, S., & McCutchan. (2008). HIV and antiretroviral therapy in the brain: neuronal injury and repair. *BioMedCentral Proceedings*, 2(1),13.
- Estévez-González, A., García-Sánchez, C., & Barraquer-Boras, L. I. (2000). Los lobos frontales: el cerebro ejecutivo. *Revista de Neurología*, 36(6), 566-577.
- Feldens, A. C. M. (2009) *Avaliação das funções executivas no dependente do álcool*. Dissertação de Mestrado não publicada, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil
- Fundação Oswaldo Cruz. (2010). FIOCRUZ identifica ocorrência de casos de coinfeção por HIV-1 e HIV-2 no Brasil. *NewsLab*, 102, 10.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., Mangun, G.R. (2006). *Neurociência Cognitiva: A biologia da mente*. (2ª Ed). Porto Alegre: Artmed.
- Gendelman, H. E., Lipton, S. A. & Epstein, L. (1998). *The neurology of AIDS*. New York: Chapman & Hall
- Gil, R. (2010). *Neuropsicologia* (4ª Ed). São Paulo: Santos.
- Gonda, M. A., Wong-Staal, F., Gallo, R. C., Clements, J. E., Narayan, O. & Gilden, R. V. (1985). Sequence Homology and Morphologic Similarity of HTLV-III and Visna Virus, a Pathogenic Lentivirus. *Science*, 227(4683), 173-177.
- Gonzalez, R.; Heaton, R. K.; Moore, D. J; Letendre, S.; Ellis, R. J.; Wolfson, T.; Marcotte, T.; Cherner, M.; Rippeth, J.; & Grant I. (2003). Computerized neuropsychological time battery versus a traditional neuropsychological battery: detecting HIV-related impairments. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 64-71.
- Gorp, W. G. V.; Baerwald, J. P.; Ferrando, S. J.; McElhiney, M. C.; & Rabkin, J. G. (1999). The relationship between employment and neuropsychological impairment in HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 5, 534-539.

- Hamdan, A.C. & Pereira, A.P.A. (2009). Avaliação neuropsicológica das funções cognitivas: considerações metodológicas. *Psicologia: Reflexão e crítica*, 22(3), 317-324.
- Hamdan, A.C., & Bueno, O.F.A. (2004). Relações entre controle executivo e a memória episódica no comprometimento cognitivo leve e na demência do tipo Alzheimer. *Estudos de Psicologia*, 10(1), 63-71.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., e Curtis, G. (1993). *Teste Wisconsin de Classificação de Cartas Manual: Revised and expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton, R. K., Franklin, D. R., Ellis, R. J., McCutchan, J. A., Letendre, S. L., Leblanc, S.; Corkran, S.H.; Duarte, N. A.; Clifford, D.B.; Woods, S. P.; Collier, A. C.; Marra, C. M.; Morgello, S.; Mindt, M. R.; Taylor, M. J.; Marcotte, T. D.; Atkinson, J. H.; Wolfson, T.; Gelman, B.; McArthur, J. C.; Simpson, D. M.; Abramson, I.; Gamst, A.; Fenema-Notestine, C.; Jernigan, T. L.; Wong, J.; & Grant, I. (2011). HIV-associated neurocognitive disorders before and during the era of combination antiretroviral therapy: differences in rates, nature, and predictors. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 3-16.
- Heaton, R.K., Grant, I., Butters, N., White, D.A., Kirson, D., Atkinson, J.H., McCutchan, A., Taylor, M.J., Kelly, M.D., Ellis, R.J., Wolfson, T., Velin, R., Marcotte T.D., Hesselink, J.R., Jernigan, T.L., Chandler, J., Wallace, M., Abramson, I. et al (1995). The HNRC- 500 – neuropsychology of HIV infection at different disease stages. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1, 231-251.
- Heaton, R. K.; Marcotte, T. D.; Mindt, M. R.; Sadek, J.; Moore, D. J.; Bentley, H.; McCutchan, J. A.; Reicks, C.; & Grant, I. (2004). The impact of HIV-associated neuropsychological impairment on everyday functioning. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10, 317-331.
- Hinkin, C. H.; Castellon, S. A.; Durvasula, R. S.; Hardy, D. J.; Lam, M. N.; Mason, K. I.; Thrasher, D.; Goetz, M. B.; & Stefaniak, M. (2002). Medication adherence among HIV+ adults: effects of cognitive dysfunction and regimen complexity. *Neurology*, 59(12), 1944-1950.
- Hinkin, C. H.; Hardy, D. J.; Mason, K. I.; Castellon, S. A.; Durvasula, R. S.; Lam, M. N.; & Stefaniak, M. (2004). Medication adherence in HIV-infected adults: effects of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS*, 18(1) 19-25.
- Hofer, C.B., Schechter, M., & Harrison, L.H. (2004). Effectiveness of antiretroviral therapy among patients who attend public HIV clinics in Rio de Janeiro, Brazil. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 36, 967-971.
- Hu, D. J., Buvé, A., Baggs, J., Van der Groen, G. & Dondero, T. J. (1999). What role does HIV-1 subtype play in transmission and pathogenesis? An epidemiological perspective. *AIDS*, 13 13873-13881.
- Inzitari, D.; & Basile, A. M. (2003) Activities of daily living and global functioning. *International Psychogeriatrics*, 15(1), 225-229.
- Kalil, R.S., Avarenga, R.M.P., Almeida, A.J., & Moraes- de-Sá, C.A. (2009.) Estudo dos transtornos cognitivos decorrentes da infecção pelo HIV-1. *Estudos de psicologia*, 26 (4), 465-473.

- Kanmogne, G. D.; Kuate, C. T.; Cyque, L. A.; Fonsah, J. Y.; Eta, S.; Doh, R.; Najmnshi, D. M.; Nchindap, E.; Franklin, D. R.; Ellis, R. J.; McCutchan, J. A.; Binam, F.; Mbanya, D.; Heaton, R. K.; & Njamnshi, A. K. (2010). HIV-associated neurocognitive disorders in sub-Saharan Africa: a pilot study in Cameroon. *BMC Neurology*, 10(60).
- Karpus, W. J. (2001). Chemokines and central nervous system disorders. *Journal of Neurovirology*, 7(6), 493-500.
- Letendre, S. L., Zheng, J. C., Kaul, M., Yiannoutsos, C. T., Ellis, R. J., Taylor, M. J.; Maquie-Beck, J.; & Navia, B. (2011). Chemokines in cerebrospinal fluid correlate with cerebral metabolite patterns in HIV-infected individuals. *Journal of Neurovirology*, 17(1), 63-69.
- Levy, J. A. (2009). HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*, 23(2), 147-160.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004) *Neuropsychological assessment (4th. Ed)*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M.D. (1995). *Neuropsychology assessment (3rd Ed)*. New York: Oxford University Press.
- Loring, D.(Ed). (1999). *INS Dictionary of neuropsychology*. New York: Oxford University Press.
- Loureiro, R., Blank, D., Wortmann, A. R., Rosa, T. & Morgado, M. (2002). Prevalência e fatores de risco associados ao subtipo C do HIV-1 em pacientes soropositivos em acompanhamento no Ambulatório de Dermatologia Sanitária da Secretaria da Saúde do RGS. *Boletim da Saúde*, 16(2), 82-90.
- Luria, A. R. (1981). *Fundamentos de neuropsicologia*. São Paulo: USP
- Machado, A. B. M. (2010). *Neuroanatomia funcional (2ª edição)*. São Paulo: Atheneu.
- Malloy-Diniz, L.F., Paula, J.J., Loschiavo-Alves, F.Q., Fuentes, D., & Leite, W.B. (2010). Exame das funções executivas. Em L. F. Malloy-diniz, D. Fuentes, P. Mattos, & N. Abreu. *Avaliação Neuropsicológica (pp. 94-113)*. Porto Alegre: Artmed.
- Malloy-Diniz, L.F., Sedo, M., Fuentes, D., & Leite, W. B. (2008) Neuropsicologia das funções executivas. Em D. Fuentes, L. F. Malloy-Diniz, C. H. P. Camargo, R. M. Cosenza, & cols. *Neuropsicologia: teoria e prática (pp 187-206)*. Porto Alegre: Artmed.
- Malta, M., Petersen, M.L., Clair, S., Freitas, F., & Bastos, F.I. (2005). Aderência à terapia anti-retroviral: um estudo qualitativo com médicos no Rio de Janeiro, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 21(5), 1424-1432.
- Mansinho, K. (1999) Human immunodeficiency virus type 2 infection. *Acta Médica Portuguesa*, 12(12), 367-370.
- McArthur, J. C. (1987). Neurologic Manifestations of AIDS. *Medicine*, 66(6), 407-437
- McArthur J.C., Hoover D.R., Bacellar M.A. Miller, E.N., Cohen, B.A., Becker, J.T.; Grahnan, N.M.H.; McArthur, J.H.; Selnes, O.A.; Jacobson, L.P.; Visscher, B.R.; Concha, M.; & Saah, A. Dementia in AIDS patients: incidence and risk factors. *Neurology* 1993;43:2245-52.

- Melo, E.B., Bruni, A.T., & Ferreira, M.M.C. (2006). Inibidores da HIV-integrase: potencial farmacológica para tratamento da AIDS. *Química Nova*, 29(3),555-562.
- Ministério da Saúde. Dados de AIDS. Acesso em abril 2010, <http://WWW.aids.gov.br>.
- Mitrushina, M., Boone, K.B., Razani, J., & D'Elia, L.F. (2005). *Handbook of normative data for neuropsychological assessment (2nd Ed)*. New York: Oxford.
- Monteiro, J. P.; Ferraro, G. A.; Oliveira, T.; Goldani, L. Z.; Kashima, S.; Alcantara, L. C. J.; Morgado, M. G.; Bou-Habib, D.C.; Galvão-Castro. (2007). Genetic and biologic characterization of HIV type 1 subtype C isolates from south Brazil. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 23, 135-143.
- Moore, D. J.; Letendre, S. L.; Morris, S.; Umlauf, A.; Deutsch, R.; Smith, D. M.; Little, S.; Rooney, A.; Franklin, D. R.; Gouaux, B.; LeBlanc, S.; Rosario, D.; Fennema-Notestine, C.; Heaton, R. K.; Ellis R. J.; Atkinson, J. H.; & Grant, I. (2011). Neurocognitive functioning in acute or early HIV infection. *Journal Neurovirology*, 17, 50-57.
- Nascimento, E. (2004). WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos: manual/ David Wechsler; adaptação e padronização de uma amostra brasileira. Elizabeth do Nascimento; [Tradução Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva]. 1a ed. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Nath, A., Conant, K., Cheni, P., Scotti, C. & Major, E. O. (1999). Transient exposure to HIV-1 tat protein results in cytokine production in macrophages and astrocytes: a hit and run phenomenon. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 17098-17102.
- Netto, T. M.; Greca, D. V.; Ferracini, R.; Pereira, D. B.; Bizzo, B.; Doring, T.; Kubo, T.; Bahia, P. R. V.; Fonseca, R. P.; Gasparetto, E. L. (2011). Correlação entre espessura cortical frontal e desempenho de funções executivas em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. *Radiologia Brasileira*, 44(7), 7-12.
- Nischal, K.C., Khopkar, U. & Saple, D.G. (2005). Improving adherence to antiretroviral therapy. *Indian Journal Dermatology Venereology and Leprology*, 71(3),316-320.
- Nobre, V. (2003). Infecções oportunistas em pacientes com AIDS internados em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo [online]*. 45(2):69-74.
- Norman, D. A., & Shallice, T. (2000). Attention to action: Willed and automatic control of behavior. In M. S. Gazzaniga; (Ed.), *Cognitive Neuroscience: A reader*. (pp. 376-390). Oxford: UK
- OMS (2008). Epidemiological FaTC Sheet on HIV and AIDS: Core data on epidemiology and response: Brazil. Switzerland, OMS.
- Osmanov, S., Pattou, C., Walter, N., Schwartänder, B., & Esparza, J. (2002). WHO-UNAIDS Network for HIV isolation and characterization. Estimated global distribution and regional spread of HIV-1 genetic subtypes in the year 2000. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrom*, 29: 184-90.
- Pereira, C.C.A., Machado, C.J., & Rodrigues, R.N. (2007) Perfis de causas múltiplas de morte relacionadas ao HIV/AIDS nos municípios de São Paulo e Santos, Brasil, 2001. *Cadernos de Saúde Pública*, 23(3),645-655.

- Petito, C. K., Cho E. S., Lemann, W., Navia, B. A. & Price, R. W. (1986). Neuropathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): an autopsy review. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 45, 635-646.
- Pinto, M.E., & Struchiner, C.J. (2006). A diversidade do HIV-1: uma ferramenta para o estudo da pandemia. *Caderno de Saúde Pública*, 23(3), 473-484.
- Pietro, G. (2010). Testes informatizados. Em L. Pasquali (Ed) *Instrumentação psicológica: fundamentos e praticas*. Porto Alegre: Artmed.
- Plantier, J. C. ; Leoz, M. ; Dickerson, J. E. ; Oliveira, F. ; Cordonnier, F. ; Lemée, V. ; Damond, F. ; Robertson, D. L. ; Simon, F. (2009). A new human immunodeficiency virus derived from gorillas. *Nature medicine*, 15(8), 871-872.
- Price, R.W, Brew B.J. The AIDS dementia complex. *Journal Infected Disease*. 1988;158:1079-83.
- Ranga U; Shankarappa R.; Siddappa NB.; Ramakrishna L.; Nagendran R.; Mahalingam M.; Mahadevan A.; Jayasuryan N.; Satishchandra P.; Shankar SK.; Prasad VR; (2004) Tat protein of human immunodeficiency virus type 1 subtype C strains is a defective chemokine. *Journal of Virology* 78:2586–2590.
- Reger, M.; Welsh, R.; Razani, J.; Martin, D. J.; & Boone, K. B. (2002). A meta-analysis of the neuropsychological sequelae of HIV infection. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8, 410-424.
- Raboni, S. M., Almeida, S. M., Rotta, I., Ribeiro, C. E., Rosario, D., Vidal, L.R.; Nogueira, M.B.; Riedel, M., Winhescki, M. G.; Ferreira, K. A.; & Ellis, R. (2010). Molecular epidemiology of HIV-1 clades in Southern Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 105(8), 1044-1049.
- Requejo, H.I.Z. (2006) Epidemiologia molecular do HIV no mundo. *Revista Saúde Pública*, 40(2).
- Robertson, K. R.; Nakasujja, N.; Wong, M.; Misisi, S.; Katabira, E.; Parsons, T. D.; Ronald, A.; & Sacktor, N. Pattern of neuropsychological performance among HIV positive patients in Uganda. *BioMedCentral Neurology*, 7:8.
- Robertson, K.; Liner, J.; & Heaton, R. K. (2009) Neuropsychological assessment of HIV-infected populations in international settings. *Neuropsychological Rev.*, 19, 232-249.
- Royall, D.R., Lauterbach, E.C., Cummings, J.L., Reeve, A., Rummans, T.A., Kaufer, D.I., LaFrance, C., & Cuffey, C.E., (2002). Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. A report from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Associations. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience*, 14(4), 377-405.
- Rotta, I. (2011) *Quantificação do RNA do HIV-1 no líquido cefalorraquidiano e correlação com suas características genotípicas* Dissertação de Mestrado em Biotecnologia Aplicada à Saúde da Criança e do Adolescente, Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba.
- Saboya, E., Saraiva, D., Palmini, A., Lima, P., & Coutinho, G. (2007). Disfunção executiva como medida de funcionalidade em adultos com TDAH. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 56(1), 30-33.

- Sacktor, N., Nakasuja, N., Skolasky, R. L., Rezapour, M., Robertson, K., Misisi, S., Katabira, E., Ronald, A., Clifford, D. B., Laeyendecker, O., & Quinn, T. C. (2009). HIV subtype D is associated with dementia, compared with subtype A, in immunosuppressed individuals at risk of cognitive impairment in Kampala, Uganda. *Clinical Infectious Diseases*, 49(5), 780-786.
- Sadek, J.R.; Vigil, O.; Grant, I.; Heaton, R.K. (2007). The impact of neuropsychological functioning and depressed mood on functional complaints in HIV-1 infection and methamphetamine dependence. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29 (3).
- Salthouse, T. A., Atkinson, T. M., & Berish, D. E. (2003). Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults. *Journal of Experimental Psychology*, 23(4), 566-594.
- Scott, J. C.; Woods, S. P.; Vigil, O.; Heaton, R. K.; Grant, I.; Ellis, R. J.; & Marcotte, T. D. (2011). Script generation of activities of daily living in HIV-associated neurocognitive disorders. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17, 740-745.
- Scott, J. C.; Schweinsburg, B. C.; Woods, S. P.; Vigil, O.; Heaton, R. K.; Grant, I.; Ellis, R. J.; & Marcotte, T. D. (2011). A neuropsychological investigation of multitasking in HIV infection: implications for everyday functioning. *Neuropsychology*, 25 (4), 5114-519.
- Soares, M.A., Oliveira, T., Brindeiro, R.M., Diaz, R.S., Sabino, E.C., Brigido L, Pires, I.L., Morgado, M.G., Dantas, M.C., Barreira, D., Teixeira, P.R., Cassol, S., Tanuri, A. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. *AIDS*. 2003, 17(1), 11-21.
- Sohlberg, M. M., Mateer, C. A. (2009) *Reabilitação Cognitiva: Uma Abordagem Neuropsicológica Interativa*. São Paulo: Santos.
- Spreen, O & Strauss, E. (1998). *A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Strauss, E., Sherman, E.M.S., & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary (3rd Ed)*. New York: Oxford University Press.
- Stuss, D.T., & Alexander, M.P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.
- Tahan, T.T. (2002) *Análise das crianças infectadas pelo HIV acompanhadas pelo serviço de infectologia pediátrica do Hospital de Clínicas da UFPR, com ênfase no neurodesenvolvimento*. Dissertação de mestrado não publicada. Universidade Federal do Paraná, Paraná, Brasil.
- Tate, D. F.; DeLong, A.; McCaffrey, D. E.; Kertesz, K.; Paul, R. H.; Conley, J.; Russel, T.; Coop, K.; Gilliani, F.; Flanigan, T.; Tashima, K.; & Hogan, J. W. (2001). Recent clinical history and cognitive dysfunction for attention and executive function among human immunodeficiency virus-infected patients. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26, 614-623.
- Taylor, B. S., Sobieszczyk, M. E., McCutchan, F. E. & Hammer, S. M. (2008). The challenge of HIV-1 subtype diversity. *The New England Journal of Medicine*, 358(15), 1590-1602.

- Tozzi, V.; Balestra, P.; Bellagamba, R.; Corpolongo, A.; Salvadori, M. F.; Visco-Comandini, U.; Vlassi, C.; Giulianelli, M.; Galgani, S.; Antinori, A.; Narciso, P. (2007). Persistence of neuropsychologic deficits despite long-term highly active antiretroviral therapy in patients with HIV-related neurocognitive impairment: prevalence and risk factors. *Journal Acquired Immune Deficient Syndrom*, 45 (2), 175-182.
- Trujillo, J.R.; Jaramillo-Rangel, G.; Ortega-Martinez, M.; Oliveira, A.C.P.; Vidal, J.E.; Bryant, J., & Gallo, R.C. (2005) International neuroAIDS: prospects of HIV-1 associated neurological complications. *Cell Research*, 15(11-12),962-969.
- Turner, D. Shahar, E., Katchman, E., Kedem, E., Matus, N., Katzir, M. Hassoun, G.; Pollack, S.; Kessner, R.; Wainberg, M.A.; Avidor, B. (2009). Prevalence of the K65R resistance reverse transcriptase mutation in different HIV-1 subtypes in Israel. *Journal of Medical Virology*, 81, 1509-1512.
- UNAIDS (2008). *Report on the global AIDS epidemic*. Geneva, UNAIDS.
- United Nations Joint Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2010). *The global AIDS epidemic*. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/20101123_globalreport_en.pdf
- UNAIDS (2008). *A ONU e a resposta Á AIDS o Brasil*. Brasília, UNAIDS Brasil.
- Valente, O., & Valente, A.M.M. (2007). Síndrome lipodistrófica do HIV: um novo desafio para o endocrinologista. *Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabologia*, 57(1).
- Wong J.K., Günthard H.F., Ellis R.J. (1994) The development and trafficking of multi-drug resistant HIV in plasma and CSF during the failure of combination antiviral therapy. *Antiviral Therapy*, 4 (1):76-7
- Woods, S. P.; Moore, D. J.; Weber, E.; & Grant, I. (2009). Cognitive neuropsychology of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neuropsychological Review*, 19, 152-168.
- Yepthomi, T.; Paul, R.; Vallabhaneni, S.; Kumarasamy, N.; Tate, D. F.; Solomon, S.; Flanigan, T. (2006). Neurocognitive consequences of HIV in southern India: A preliminary study os clade C virus. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 424-430.
- Zonta, M.B.; Almeida, S.M.; Carvalho, M.T.M., & Werneck, L.C.(2003). Funional assessment of patients with AIDS disease. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 7(5),301-306.

ANEXOS

ANEXO 1 – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DO HC-UFPR

HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

Curitiba, 13 de fevereiro de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)

Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

Nesta

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Efeito dos Subtipos de HIV nos Distúrbios Cognitivos e Neurológicos no Sul do Brasil", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 30 de janeiro de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0002.0.208.000-07

Registro CEP/HC: 1346.011/2007-01

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 13 de agosto de 2007.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2- CONSELHO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA (CONEP)

ENVIADO POR: CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

NO. TEL: 61 3315 2150

02 MAI. 2007 15:26 P1



MINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP

PARECER Nº 377/2007

Registro CONEP: 13809 (Este nº deve ser citado nas correspondências referentes a este projeto)

CAAE – 0002.0.208.000-07

Processo nº 25000.030053/2007-61

Projeto de Pesquisa: “Efeitos dos subtipos de HIV nos distúrbios cognitivos e neurológicos no Sul do Brasil”. Protocolo com data Janeiro 2007. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 1 de 11/01/2007

Pesquisador Responsável: Dr. Sérgio Monteiro de Almeida

Instituição: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná – HC UFPR

Área Temática Especial: cooperação estrangeira

Patrocinador: National Institute of mental Health – NIMH, EUA

Sumário Geral

Trata-se de um estudo colaborativo entre HIV Neurobehavioral Research Center, University of Califórnia e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná – UFPR, com três objetivos: determinar se há diferenças neurocognitivas entre indivíduos infectados com HIV-1 subtipo C comparado com HIV-1 subtipo B no sul do Brasil; demonstrar a aplicabilidade cross-cultural de uma bateria de testes neuropsicológicos para detecção e caracterização de efeitos neurocomportamentais da infecção pelo HIV; determinar se o defeito no “motif” da quimiocina do subtipo C verificado na Índia ocorre também no subtipo C no sul do Brasil, representando um mecanismo potencial da diferença relacionada ao vírus e risco para distúrbio cognitivo.

Serão incluídos no estudo 75 sujeitos de pesquisa, entre 20 a 60 anos, sendo 50 HIV positivo (25 com subtipo C e 25 com subtipo B) e 25 HIV negativo, recrutados no ambulatório da Secretaria Estadual de Saúde de Curitiba, que acompanha pacientes em vários estágios da infecção. Todos os pacientes soropositivos devem ter um diagnóstico histórico da aids, virgens de antiretrovirais ou carga viral detectável no plasma apesar do tratamento. A meta é identificar 25 infectados por HIV-1 subtipo C em uma região onde a prevalência estimada de subtipo C é 28%. Para atingir esta meta será necessária a análise dos subtipos em 160 pacientes. Todos os participantes serão submetidos a avaliações padronizadas neurocognitivas, psiquiátricas e avaliações médicas.

Os instrumentos de avaliação neurocognitiva amplamente utilizados nos EUA foram traduzidos e validados para a língua portuguesa.

Estão discriminados os participantes da equipe de pesquisa e a forma de participação.

Os investigadores brasileiros realizarão toda a avaliação neurocognitiva, neurológica e estudos virológicos.

A avaliação psiquiátrica será realizada por um único examinador cuja qualificação não foi apresentada. A avaliação neuromédica incluirá revisão sistemática da história médica e neurológica, exame neurológico e coleta de 15 ml de sangue venoso e 15 ml de líquido cefalorraquidiano por punção lombar por neurologista treinado que é o próprio investigador.

Os investigadores da instituição estrangeira irão supervisionar os investigadores em Curitiba. Treinarão e conduzirão a administração e interpretação de instrumentos de avaliação clínica, transferência de tecnologia ao local de realização para os estudos virológicos e fornecimento de manejo de dados e suporte para análise estatística.

ENVIADO POR: CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE

NO. TEL: 61 3315 2150

02 MAI. 2007 15:27 P

Cont. Parecer CONEP Nº 377/2007

Comentários/Considerações

O protocolo foi apresentado a CONEP em 2006 (Reg. CONEP 12810) tendo sido não aprovado devido à realização de exame de líquor cefalorraquidiano sem indicação clínica e em grupo controle.

No protocolo ora apresentado o desenho do estudo foi modificado para atendimento aos preceitos éticos, não havendo previsão de realização de coleta de líquido cefalorraquidiano para o grupo controle.

Foram apresentados dois Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (um deles para o grupo controle saudável) adequados ao item IV da Res. CNS 196/96.

No país de origem (Estados Unidos) do estudo o investigador principal é Ronald Ellis, da Universidade da Califórnia, San Diego, tendo sido anexada carta de aprovação em comitê de ética local. O investigador informa que os instrumentos de pesquisa do protocolo são aplicados de rotina nos EUA.

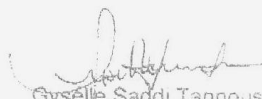
As informações enviadas atendem aos aspectos fundamentais das Resoluções CNS 196/96 e suas complementares sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos;

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – CEP do HC-UFRP.

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 196/96, manifesta – se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto aprovado

Brasília, 27 de abril de 2007.



Gyselle Saddi Tannous
Coordenadora Interina da CONEP/CNS/MS

ANEXO 3 -TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efeito dos subtipos de HIV nos distúrbios cognitivos e neurológicos no sul do Brasil.
Trabalho colaborativo com a Universidade da Califórnia, San Diego (EUA)
Patrocinador: Instituto Nacional de Saúde Mental (NIMH, EUA)
Investigador Principal no Brasil: Dr Sérgio Monteiro de Almeida
Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas – UFPR; Secretaria Estadual de Saúde, Curitiba, Paraná
Endereço e telefone: Rua Padre Camargo 280, Curitiba, PR, CEP 80.060-240
Fone 33607974

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor, peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos caso queira participar. Você tem liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo a seu cuidado.

INTRODUÇÃO

O HIV, vírus causador da AIDS, pode causar envolvimento neurológico desde o início da infecção. Existem vários subtipos de HIV. Em nosso meio os mais frequentes são o “B” e o “C”. A porcentagem de complicações neurológicas é diferente de acordo com o subtipo envolvido. As questões a serem respondidas por esse estudo serão:

Frequência de alteração dos testes neuropsicológicos nos portadores de HIV em Curitiba. Frequência de distúrbios psiquiátricos nos portadores de HIV em Curitiba. Comparação entre essas alterações e os subtipos de HIV.

Importância do conhecimento obtido

O conhecimento a ser ganho neste e em estudos futuros desse tipo podem significativamente melhorar a avaliação, diagnóstico e tratamento de alterações no sistema nervoso (cérebro) associados ao HIV entre adultos no Brasil. O risco benefício é baixo uma vez que os procedimentos de pesquisa envolvem risco mínimo, o conhecimento adquirido sobre infecção do HIV na população brasileira é importante.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Objetivo 1. Demonstrar a aplicabilidade, no Brasil, de um conjunto de testes neuropsicológicos (NP), que foi extensamente validado para detecção e caracterização de efeitos neurológicos e de comportamento da infecção do HIV nos EUA.

Objetivo 2. Determinar se há diferenças clínicas neurológicas entre indivíduos infectados com HIV-1 subtipo C quando comparado com HIV-1 subtipo B no sul do Brasil.

SELEÇÃO

Critérios de Inclusão

Todos os participantes serão entre 20 a 60 anos, nível de instrução superior a 4 anos. Teste no sangue será feito para verificar o estado de portador de HIV. Todos os participantes assinarão consentimento informado.

PROCEDIMENTOS

Os participantes que preenchem os critérios serão agendados para visita inicial que incluirá: testes neuropsicológicos (questionários), a duração da avaliação psicológica será de aproximadamente seis horas, avaliação por psiquiatra através de entrevista e questionários, a duração da avaliação psiquiátrica será de aproximadamente duas horas e exame neurológico. Essa avaliação clínica não traz risco para o paciente e será realizada por profissionais habilitados na área e com vários anos de experiência.

Será coletado sangue (+/-15ml) com material descartável e por técnico treinado. O líquido cefalorraquidiano (líquido da espinha) será coletado por punção lombar (nas costas) com uso de anestésico no local por técnica estéril por profissional médico treinado e com larga experiência. Será coletado +/- 15ml de líquido da espinha.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito. Não haverá identificação dos pacientes na apresentação ou publicação dos resultados deste estudo. Os dados confidenciais envolvidos na pesquisa serão protegidos e sua privacidade será respeitada.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo. Seus gastos com transporte para o local da realização dos testes e alimentação durante o dia em que você está sendo testado serão cobertos.

POSSÍVEIS RISCOS

A coleta de líquido cefalorraquidiano (líquido da espinha) não traz risco ao paciente, porém em alguns casos (5%) pode desenvolver dor de cabeça transitória com duração de alguns dias. Essa dor de cabeça melhora com repouso e uso de analgésicos (medicamentos para dor) comuns. Para retirada do líquido da espinha serão usadas agulhas de punção lombar descartáveis (próprias para isto) e que não causam traumatismo, diminuem o risco de dor de cabeça. Os casos que desenvolverem dor de cabeça serão tratados e acompanhados.

BENEFÍCIOS

Esse é um estudo inédito na população brasileira, o conhecimento a ser adquirido pode melhorar a avaliação, diagnóstico e tratamento de distúrbios neurológicos e psiquiátricos associados ao HIV entre adultos no Brasil.

No caso dos participantes portadores de HIV, os resultados das avaliações neurológicas, psiquiátricas e do líquido cefalorraquidiano (líquido da espinha), com sua autorização, podem ser encaminhados ao seu médico. Esses resultados podem fornecer informações iniciais de possíveis complicações no sistema nervoso (cérebro), algumas das quais podem ser tratadas e apresentam melhor evolução se diagnosticadas e tratadas precocemente.

Será realizado o teste de resistência do HIV aos medicamentos antirretrovirais sem custos (sem ônus) para você.

Os participantes HIV negativos recrutados para formar o grupo controle, serão testados para HIV no soro sem custos, caso sejam diagnosticados como positivos, serão encaminhados para aconselhamento, tratamento e acompanhamento adequado em instituição pública.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre você. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, sua identidade não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos seus dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar Dr Sérgio Monteiro de Almeida, Rua Padre Camargo 280, Curitiba, PR, CEP 80.060-240 Fone 33607974. Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como um paciente de pesquisa, você pode contatar Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper minha participação a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

NOME DO PARTICIPANTE

ASSINATURA

DATA

NOME DO RESPONSÁVEL
(Se menor ou incapacitado)

ASSINATURA

DATA

ANEXO 4- QUESTIONÁRIO DAS ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA

UNIPR - Hospital de Clínicas - Projeto de Pesquisa - HIV/AIDS

Protocolo para Avaliação Neuropsicológica

ATIVIDADES DA VIDA DIÁRIA - QUESTIONÁRIO

Nós estamos interessados em saber o quanto você é capaz de desenvolver tarefas comuns. Precisamos saber sobre seu nível de habilidade.

Agora (nesse último mês)

Melhor Nível Anterior - Antes (Em que nível você era capaz de desenvolver uma atividade em seu melhor funcionamento).

Por favor, circule o número em cada categoria que mais se aproxima ao nível no qual você desenvolve tal atividade.

Faça também alguns comentários, caso você sinta que ajudará a esclarecer suas respostas (por exemplo, quando você começou a ter dificuldades e o que você pensa ser a causa dos problemas).

1. Cuidados com a Casa

	Agora	Antes
Eu mantenho minha casa/apartamento sozinho (a) ou só preciso de ajuda para trabalhos mais pesados.	0	0
Eu mesmo (a) realizo tarefas leves do dia-a-dia (lavar a louça, arrumar a cama).	1	1
Eu realizo tarefas leves, mas tenho dificuldades em manter minha casa limpa.	2	2
Eu preciso de ajuda com todas as minhas tarefas da casa.	3	3
Sou perfeitamente capaz de fazer as tarefas da casa, mas escolho não fazer.	8	8

Comentários:

2. Administrar Finanças

	Agora	Antes
Eu administro todas as minhas finanças sozinho (a) (faço de cheques, banco e dinheiro).	0	0
Eu administro a rotina de pequenas compras, mas preciso de ajuda com banco, cheques e balanço de contas.	1	1
Não consigo lidar com dinheiro corretamente.	2	2
Consigo lidar com minhas próprias finanças, mas alguém faz isto para mim.	8	8

Comentários:

3. Compra de Alimentos

	Agora	Antes
Eu crio minha própria lista e faço minhas próprias compras de alimentos.	0	0
Às vezes eu preciso de uma ajuda nas compras.	1	1
Eu preciso de alguém que faça as compras para mim.	2	2
Eu não consigo fazer minha própria lista e comprar os alimentos mas alguém faz isto para mim.	8	8

Comentários:

4. Cozinhar

	Agora	Antes
Eu planejo, preparo e sirvo todas as minhas refeições.	0	0
Eu preparo minhas refeições se alguém me indicar os ingredientes certos.	1	1
Eu esquento e sirvo refeições providenciadas por outras pessoas.	2	2
Eu preciso ter as refeições preparadas e servidas para mim.	3	3
Eu não consigo planejar, preparar e servir minhas refeições, mas alguém faz isto pra mim.	8	8

Comentários:



UFPR

UFPR-Hospital de Clínicas - Projeto de Pesquisa - HIV/AIDS

Protocolo para Avaliação Neuropsicológica

5. Planejamento de Atividades Sociais

Eu, frequentemente começo e planejo atividades sociais (por exemplo: sair, fazer uma festa, etc).

Eu raramente começo e planejo atividades sociais

Eu não planejo nem começo atividades sociais

Comentários:

Agora Antes

1 1

2 2

3 3

6. Compreensão de materiais de Leitura e TV

Eu entendo materiais de leitura (por exemplo: romances e jornais) e TV (filmes, etc) sem dificuldade

Às vezes eu tenho dificuldade em entender materiais de leitura ou TV

Frequentemente eu tenho dificuldades em entender materiais de leitura ou TV

Eu não consigo entender materiais de leitura ou TV

Comentários:

Agora Antes

0 0

1 1

2 2

3 3

7. Transporte

Eu dirijo meu próprio carro ou pego transporte público sozinho (caso você não tenha um carro)

Eu uso táxi, mas não dirijo nem uso transporte público

Eu posso utilizar transporte público ou uso táxi com ajuda de alguém

Eu não utilizo nenhum destes transportes

Comentários:

Agora Antes

0 0

1 1

2 2

3 3

8. Uso do Telefone

Eu utilizo o telefone sem dificuldades (procurando e discando novos números)

Eu só disco números conhecidos

Eu atendo o telefone, mas não disco

Eu não uso telefone

Eu não tenho acesso a telefone

Comentários:

Agora Antes

0 0

1 1

2 2

3 3

4 4

9. Consertos da Casa

Eu lido com os menores reparos da casa (encanamento, jardinagem).

Eu preciso de assistência com a maioria dos menores reparos

Eu não consigo fazer a maioria dos consertos sozinho

Eu sou capaz de fazer pequenos reparos, mas escolho não fazê-lo

Comentários:

Agora Antes

0 0

1 1

2 2

3 3

10. Banho

Eu consigo tomar banho sozinho (a)

Às vezes eu preciso de ajuda com o banho (para entrar ou sair da banheira/chuveiro, etc).

Eu sempre preciso da ajuda dos outros quando tomo banho

Agora Antes

0 0

1 1

2 2



UFPR Hospital de Clínicas - Projeto de Pesquisa - HIV/AIDS

Protocolo para Avaliação Neuropsicológica

Comentários: _____

11. Vestimenta

Eu consigo me vestir sozinho(a) e escolher minhas próprias roupas
 Eu me visto sozinho(a), mas alguém precisa escolher minhas roupas para mim.
 Às vezes eu preciso de ajuda para me vestir, ou cometo alguns erros na escolha da minha roupa.
 Eu frequentemente preciso de ajuda para me vestir

Agora	Antes
0	0
1	1
2	2
3	3

Comentários: _____

12. Compras

Eu cuido de todas as minhas necessidades em compras
 Eu só faço pequenas compras
 Eu preciso que alguém vá comigo às compras
 Eu não consigo fazer compras
 Eu posso fazer compras, mas tenho alguém para fazer compras por mim.

Agora	Antes
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Comentários: _____

13. Lavanderia

Eu lavo minhas próprias roupas.
 Às vezes eu preciso de ajuda para lavar minhas roupas.
 Eu só lavo peças pequenas (por exemplo meias).
 Todas as minhas roupas são lavadas por outra pessoa.
 Eu consigo lavar minhas próprias roupas, mas tenho alguém que faça isto para mim.

Agora	Antes
0	0
1	1
2	2
3	3
4	4

Comentários: _____

14. Consumo e Dosagem de Medicamentos

Eu me responsabilizo por tomar as medicações com as dosagens corretas e na hora certa
 Eu tomo medicações que são preparadas em doses individuais por outras pessoas
 Eu não consigo tomar minhas medicações
 Eu consigo tomar conta das minhas medicações, mas preciso ter alguém que faça isto para mim.

Agora	Antes
0	0
1	1
2	2
3	3

Comentários: _____

15. Atendimento aos Filhos

Eu consigo tomar conta das crianças
 Às vezes, preciso de assistência no cuidado com as crianças.
 Eu preciso de constante ajuda no cuidado com as crianças
 Eu não tenho filhos

Agora	Antes
0	0
1	1
2	2
3	3

Comentários: _____

Agora Antes



UFPR- Hospital de Clínicas -Projeto de Pesquisa – HIV/AIDS

Protocolo para Avaliação Neuropsicológica

16. Trabalho

Eu sou eficiente no trabalho	0	0
Eu não sou muito eficiente no trabalho e tenho dificuldade em manter a atenção ou finalizar tarefas	1	1
Eu tenho um grande grau de dificuldade em manter a atenção ou finalizar tarefas no trabalho	2	2
Eu não sou muito hábil no trabalho	3	3

Comentários: _____

17. Por favor, nos conte outras áreas nas quais você está tendo dificuldade.

18. Quais áreas você acha que tem tido mais dificuldades ultimamente?

19. Eu sinto que as dificuldades que eu estou tendo nas tarefas citadas acima são causadas por:

Problemas cognitivos primários (por exemplo: pensamento, memória, prestar atenção).	Agora	1
Problemas físicos primários (por exemplo: fadiga estou me sentindo doente)		2
Problemas tanto cognitivos quanto físicos		3
Eu não tenho nenhuma dificuldade nas tarefas anteriores		3

Comentários: _____

20. Se você estiver tendo mais dificuldades agora do que costumava ter com as tarefas acima, quando essas dificuldades começaram?

Desde o último mês	Agora	1
De 1 a 6 meses atrás		2
De 6 meses a 2 anos atrás		3
De 2 a 5 anos atrás		4
Mais que 5 anos atrás		5
Eu não estou tendo nenhuma dificuldade		6

Comentários: _____

ANEXO – 5**Lista dos instrumentos utilizados na avaliação neuropsicológica da pesquisa intitulada “Efeitos dos subtipos de HIV nos distúrbios cognitivos e neurológicos no sul do Brasil”.**

a) Hopkins Verbal Learning Test Revised: possui 6 formas alternativas, cada uma constituído de uma lista de 12 substantivos divididos em 3 categorias semânticas (por exemplo: animais de quatro patas, habitações humanas e pedras preciosas). O HVLT-R abrange três ensaios de aprendizagem, um processo de recordação tardia (sem aviso prévio, após 20 minutos), e um reconhecimento através do sim/não de uma lista de 24 substantivos, sendo 12 palavras da lista original, e 12 novas, sendo destas, 6 das mesmas categorias da lista original (Spreeen, & Strauss, 1998).

b) Brief Visuospatial Memory Test Revised: este teste possui 6 formas alternativas, avaliando memória visual imediata, taxa de aquisição, recordação tardia e reconhecimento. Ao paciente é mostrada uma folha com 6 figuras geométricas simples m uma matriz 2X3. Após 10 segundos de apresentação, o paciente deve reproduzir em uma folha em branco as figuras como elas são e na distribuição correta da folha. Após o primeiro ensaio, mais dois são realizados. Após 25 minutos do terceiro ensaio, é pedido ao paciente que desenhe as figuras novamente sob a mesmas condições. Após a evocação tardia é feito o reconhecimento, neste são apresentadas 12 figuras, uma de cada vez e o paciente deve dizer sim para as figuras que estavam no cartão original e não para as demais. Não existe limite de tempo para a realização da tarefa (Spreeen, & Strauss, 1998).

c) Grooved Pegboard: avalia habilidade motora. É composto por um tabuleiro de metal com 25 buracos com ranhuras aleatoriamente posicionadas. Os pinos do teste têm uma “ponta” em um dos lados, e deve ser manipulado de modo a encaixar-se nos

<p>buracos do tabuleiro. A tarefa consiste em encaixar os pinos no tabuleiro o mais rápido possível seguindo uma sequência, primeiramente com a mão dominante e depois com a mão não dominante. O paciente continua até colocar todos os pinos no tabuleiro. A pontuação é dada a partir do tempo que o paciente leva para completar todo o tabuleiro com cada mão (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>d) Trilhas Forma A: avalia atenção e sequenciamento. O teste é constituído por 25 círculos, numerados de 1 a 25, dispersos na folha. Ao paciente é solicitado que ligue os números em ordem crescente até o último número. Recomenda-se que se tenha a indicação de início e fim do teste, este é encerrado após cinco minutos (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>e) Trilhas Coloridas 1 e 2: avalia atenção, sequenciamento, flexibilidade cognitiva e função motora. Trilha 1 é semelhante à forma A, porém, os círculos dos números ímpares são cor-de-rosa e dos pares amarelos, o participante não deve tirar o lápis do papel durante a execução da tarefa. A trilha 2 é semelhante à forma B, os números de 1 a 25 são apresentados duas vezes, cada uma de uma cor, e o paciente deve ligar os números na ordem crescente alternando as cores (1 rosa, 2 amarelo, 3 rosa, ...) (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>f) WMS-III Dígitos Espacial: avalia a capacidade atencional visuoespacial. Subteste da escala Escala Wechsler de Habilidade não Verbal (Wechsler Nonverbal Scale of Ability – WNV). O teste constitui em 10 cubos localizados em uma placa. Cada cubo é numerado de 1 a 10, e a face com os números fica voltada para o administrador. Na ordem direta o paciente deve repetir os movimentos do administrador, tocando na mesma sequência de cubos que o administrador tocou. Na ordem indireta o administrador toca os cubos em uma sequência e o paciente deve tocar nos cubos na sequência inversa a esta (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>g) Controlled Oral Word Association Test – FAS: avalia a fluência fonética. O</p>

<p>examinando deve falar o maior número de palavras possível com as letras F, A, e S (uma em cada intervalo de tempo), em um tempo determinado, geralmente 1 minuto (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>h) Category Fluency Test: avalia a fluência semântica. O examinando deve dizer o maior número de nomes de animais e de ações (coisas que as pessoas fazem), cada um em um intervalo de um minuto (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>i) Paced Auditory Serial Addition Test: avalia memória operacional, atenção dividida e velocidade de processamento da informação. Ao examinando é apresentada uma série aleatória de números de 1 a 9. Os números devem ser somados de 2 em dois, sendo que deve-se somar o número atual com o seu antecessor (o segundo número somado com o primeiro, o terceiro com o segundo...) (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>j) Stroop Color and Word Test/ Golden: São apresentados ao examinando 3 cartões, cada um com 100 estímulos. No primeiro cartão estão escritas as palavras “vermelho”, “azul” e “verde”, impressas na cor preta, dispostas aleatoriamente em colunas. O examinando deve ler as palavras seguindo as colunas verticalmente o mais rápido que puder. O Segundo cartão contém blocos de X nas cores vermelho, verde e azul, dispostos em colunas. O examinando deve dizer o nome das cores impressas no cartão o mais rápido que puder. No terceiro cartão estão escritas as palavras “vermelho”, “azul” e “verde” impressas nas cores vermelho, azul e verde. O examinado deve dizer o nome da cor da tinta das palavras ignorando o que está escrito (ex: falar verde para a palavra azul escrita em verde). A pontuação é dada pelo numero de palavras corretas ditas em um intervalo de 45 segundos por cartão (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>k) Wais-III Códigos: Subteste da Bateria Wechsler para adultos (WAIS III). Avalia a</p>

velocidade psicomotora, concentração, e habilidades motoras (gráficas), uma vez que requer que o analisando combine símbolos com números o mais rápido que conseguir, usando a referência visual. A pontuação é dada pela soma de símbolos desenhados corretamente dentro dos 120 segundos (tempo limite do teste) (Nascimento, 2004)

l) WAIS-III Procurar Símbolos: Subteste da Bateria Wechsler para adultos (WAIS III). Avalia velocidade psicomotora, atenção, e concentração. É solicitado ao avaliando que examine dois grupos de símbolos visualmente e determine se algum dos símbolos correspondem a um dos 5 símbolos localizados a direita dos dois estímulos alvo. A pontuação é dada pela soma das alternativas corretas, menos a soma das alternativas erradas, marcadas pelo avaliando dentro do tempo limite de teste (120 segundos). (Nascimento, 2004)

m) Category Test: Avalia formação de conceitos, flexibilidade mental e abstração do raciocínio. O CT consiste na apresentação seqüencial de 200 estímulos na tela do computador. Cada estímulo pode ser associado com um número de 1 a 4, e o sujeito deve indicar (pressionando a tecla do número), qual número cada desenho sugere. O feedback de certo ou errado é dado após cada resposta pelo computador. O teste é dividido em 7 subtestes. Nos primeiros seis subtestes um único conceito é semelhante entre as figuras, e o que é distinto deve ser eleito pelo número. O participante deve continuar a utilizar o mesmo conceito para realizar as próximas etapas do mesmo subteste. Quando este termina, o conceito é modificado. Esta mudança é passada ao sujeito, embora o novo princípio não seja revelado. O sétimo subteste contém slides dos subtestes anteriores. (Spreen, & Strauss, 1998)

n) Wisconsin Card Sorting Test: em sua versão computadorizada. Avalia a formação de

<p>conceitos, resolução de problemas, flexibilidade mental e abstração do raciocínio. O WCST consiste na apresentação de 128 cartas na tela do computador divididas em três categorias diferentes: cores (amarelo, verde, vermelho e azul); forma (estrela, círculo, triângulo e cruz) e número de figuras (1 a 4). O testando deve associar as 64 cartas a 4 cartões estímulo segundo uma regra pré-estabelecida pelo computador e que não é divulgada para ele. A cada tentativa, um feedback é dado pelo computador com as palavras certo ou errado dependendo da associação feita pelo participante. A cada dez associação corretas a regra é modificada. A pontuação é obtida pelo número de categorias completas, número total de erros e perseverações (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>o) Questionário de Atividades da Vida Diária: Avalia as atividades de auto cuidado (alimentação, banho, vestimenta e mobilidade básica) e atividades instrumentais mais complexas como gerenciamento de medicamentos, finanças, afazeres domésticos, que envolvem habilidades cognitivas. Para esta pesquisa é preenchido pelo examinando (Spreen, & Strauss, 1998).</p>
<p>p) Avaliação do Paciente sobre seu Próprio Funcionamento: É um questionário relativamente breve no qual o participante assinala com que frequência apresenta dificuldades de memória, linguagem e comunicação, uso das mãos, percepção sensorial, funções cognitivas complexas, função intelectual trabalho e lazer. Este instrumento é específico para apontar sintomas cognitivos do causados pelo HIV. (Chelune, Heaton, & Lehman, 1986).</p>
<p>q) Questionário Médico Neurocomportamental: Questionário breve de coleta de dados que são utilizadas para os profissionais que realizam avaliações de deficiência cognitiva.</p>
<p>r) Anotações de Comportamento (preenchido pelo avaliador): Um “quadro” que fornece ao avaliador observações acerca do comportamento do indivíduo durante a</p>

testagem. As áreas avaliadas são o afeto, velocidade da fala, compreensão das instruções, grau de cooperação e esforço.

- s) Inventário de Depressão de Beck II. : medir a gravidade auto-relatada dos sintomas de depressão maior em adultos e adolescentes. É composta de 21 itens que são respondidos pelo próprio examinando. Em cada item o examinado deve marcar uma das quatro opções de variam de 0 a 3, refletindo a gravidade de cada sintoma depressivo (Spreen, & Strauss, 1998).